

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-097165- -00005-0000

Fecha: 2009-04-29 17:33:56 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 4

As. 95.295

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 04 097 165 – solicitud de patente de invención a favor de ASTRAZENECA AB.

Respuesta al oficio No. 1088 del 30 de enero de 2009

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 211 notificado por fijación en lista de fecha 30 de enero de 2009.

Afirma el señor Examinador que la diferencia entre los compuestos divulgados en la anterioridad D1 y los comprendidos en las reivindicaciones de la presente invención, es la presencia de un segundo puente carbamoilo entre el anillo benzamida y el anillo piridina o quinolina. A este respecto, considera el solicitante que es evidente a partir de las estructuras representadas en la tabla comparativa del análisis de fondo, que los dos compuestos mostrados tienen un conector metileno entre el carbamoilo y el anillo fenil central. Adicionalmente, una vez revisada la descripción del documento D1, se puede observar que también se divulgan otros tipos de grupos conectores entre el segundo puente carbamoilo y el anillo benzamida. D1 por lo tanto enseña que un segundo puente carbamoilo junto con un grupo conector adicional entre el anillo benzamida y el anillo piridina o quinola son elementos esenciales de los compuestos que describe.

Por otro lado, el solicitante respetuosamente difiere de la opinión del señor Examinador al afirmar que una persona versada en el arte combinaría las enseñanzas de D1 y D2 para llegar a los compuestos de la presente solicitud. En primera instancia, porque el solicitante no considera que una persona versada en el arte que tuviera que enfrentar el problema de proveer compuestos con actividad inhibitoria del ciclo celular, consideraría combinar la divulgación de D1 con D2, en razón a que D2 se refiere a derivados de N-fenilbenzamida con actividad anti-úlceras y anti-alérgica. No hay nada en D2 que sugiera que cualquiera de los compuestos podría tener una potencial utilidad como inhibidores del ciclo celular, ni mucho menos como inhibidores de la enzima deacetilasa histona. En consecuencia, la persona versada en el arte no tendría motivación alguna para considerar combinar este documento con las enseñanzas de D1.

Adicionalmente, aún si la persona versada en el arte fuera a combinar las divulgaciones, estas tendrían que partir de los elementos estructurales esenciales de ambos documentos para lograr los compuestos de la presente invención.

Ahora bien, con relación a D1, la persona versada necesitaría introducir un enlace directo entre el Anillo A y la posición 4 del anillo fenilo del grupo benzamida de los presentes compuestos, i.e. remover el segundo grupo carbamoilo y también el grupo conector (metileno en la estructura representada en el concepto técnico) entre el anillo benzamida y el anillo piridina o quinolina.

El señor Examinador asevera que D2 enseñaría a la persona versada a hacer esta modificación y que la única diferencia entre dicho documento y las presentes reivindicaciones, es que el anillo que une la estructura benzamida por medio de la posición 3 con relación al grupo carbamoilo es tetrazol-5-il, en lugar de cualquier otro de los valores del Anillo A de las presentes reivindicaciones. No obstante, hay claras diferencias adicionales que existen entre D2 y las reivindicaciones de la presente solicitud. Por ejemplo, las reivindicaciones en estudio requieren la presencia de un grupo R^3 (el cual

puede ser amino o hidroxil) en el anillo fenilo en la posición adyacente a donde se adjunta el nitrógeno del grupo carbamoilo. Esta característica no se encuentra divulgada en D2, por lo tanto, la persona versada en el arte que aplicara las enseñanzas de dicho documento, se sentiría motivada a utilizar un anillo fenilo sin sustitución en la posición adyacente a donde se adjunta el nitrógeno del grupo carbamoilo y en consecuencia, daría como resultado compuestos diferentes a los de la presente invención.

Además, una vez revisada la reivindicación 1 del documento D2, se puede observar que el anillo tetrazol-5-il referido por el señor Examinador, representa un valor particular de una lista de posibles opciones para R_1 , siendo los otros valores ciano, nitro, halógeno, hidroxil, alquil C_{1-4} o metoxi. Cabe resaltar que tetrazol-5-il es la única estructura de anillo divulgada en esta lista y de ahí que D2 claramente enseña que si R_1 es una estructura de anillo, entonces es esencial que sea un anillo tetrazolil y además que sea un anillo tetrazol-5-il. No habría razón para que la persona versada en arte, teniendo alguna expectativa razonable de éxito, creyera que fuera posible reemplazar el tetrazol-5-il con otros anillos. Adicionalmente, para llegar a los compuestos de la presente invención, la persona versada necesitaría además hacer otras selecciones a partir de grupos variables de la divulgación genérica de D2. Por ejemplo, R_5 tendría que ser hidrógeno, R_3 hidrógeno y R_2 también hidrógeno.

Por lo tanto, cualquier insinuación de obviedad se hace claramente de manera retrospectiva. Para lograr la presente invención con base en D1 y D2, la persona versada tendría que hacer los siguientes cambios:

1. Proveer un enlace directo entre el Anillo A y la posición 4 del anillo fenilo del grupo benzamida de los presentes compuestos.
2. Agregar un grupo R^3 , a pesar de que D2 no tiene esta característica.
3. Enfocarse en un anillo tetrazol-5-il a partir de una lista de otras posibles opciones para R_1 en D2 y luego reemplazar el tetrazol-5-il con un anillo diferente, cayendo dentro de la definición del Anillo A en las presentes reivindicaciones.

4

329

511

4. Hacer otras selecciones a partir de grupos variables de la divulgación genérica de D2. Por ejemplo, R₅ tendría que ser hidrógeno, R₃ hidrógeno y R₂ también hidrógeno.

Así las cosas, no hay nada en ninguna de las referencias que motivara a la persona versada a hacer todas las modificaciones requeridas anteriormente mencionadas o reconocer que tales cambios llevarían a los compuestos con potencial utilidad como inhibidores de HDAC. En consecuencia, considera el solicitante que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas e inventivas a la luz de D1 y D2.

Ahora con relación a la objeción sobre la unidad de invención, al parecer dicha objeción se basa en la afirmación de que el concepto común que vincula las alternativas del proceso de la actual reivindicación 11, no cumple con los requerimientos de nivel inventivo, a lo cual el solicitante respetuosamente se permite aclarar que desde su punto de vista, el concepto común que vincula dichas alternativas del proceso, i.e. los compuestos de Fórmula I, es en verdad novedoso e inventivo y en consecuencia las alternativas de la reivindicación 11, las cuales se dirigen todas a la preparación de los compuestos de Fórmula (I), cubren una única invención y unidad.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

De la señora Jefe,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Cra 7 No. 71-21 Torre B, Piso 4

Bogotá, 29 de abril de 2009

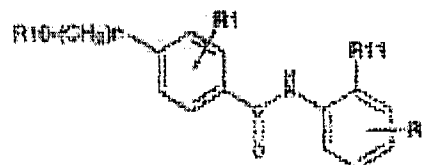
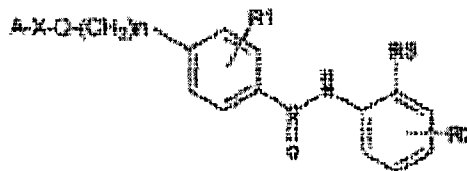
CHP/MXB

HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR**Publication number:** JP11302173 (A)**Publication date:** 1999-11-02**Inventor(s):** SUZUKI TSUNESHI; ANDO TOMOYUKI; TSUCHIYA KATSUTOSHI; NAKANISHI OSAMU; SAITO AKIKO; YAMASHITA TAKASHI**Applicant(s):** MITSUI CHEMICALS INC**Classification:**

- international: A61K48/00; A61K31/44; A61P9/00; A61P17/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/00; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00; A61K48/00; A61K48/00; A61K31/44; A61P9/00; A61P17/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; A61K48/00; (IPC1-7): A61K48/00; A61K31/44; A61K31/44

+ European:**Application number:** JP19980106742 19980416**Priority number(s):** JP19980106742 19980416**Abstract of JP 11302173 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having histone deacetylase inhibitory action and improved in problems associated with safety, toxicity, pharmacokinetics, activity intensity and the like, by including a specific benzamide derivative (salt) as active ingredient. **SOLUTION:** This inhibitor is obtained by including, as active ingredient, a benzamide derivative (salt) of formula I A is a (substituted) pyridine ring or condensed pyridine ring; X is a directed bond, a group of formula II, formula III ((e) is 1-4; (g) is 0-4) or the like; (n) is 1-4; Q is a group of formula IV [R7 is H or a (substituted) 1-4C alkyl] or the like; R1 and R2 are each H, a halogen, amino, a 1-4C alkyl or the like; R3 is amino or OH].; The compound of formula I is obtained, for example, by condensation reaction between a compound of the formula A-X-R9 [R9 is NH2 or C(=G)OH (G is O or S)] and a compound of formula V [R10 is NH2 when R9 is C(=G)OH, while being C(=G)OH when R9 is NH2; R11 is a (protected) amino or (protected) OH].

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design

Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro*

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. CCS, Cidade Universitária, CP 68.006, 21944-190, Rio de Janeiro, R.J., Brazil

Abstract: This review aim to demonstrate the role of bioisosterism in rational drug design as well as in the molecular modification and optimization process aiming to improve pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of lead compounds.

1. INTRODUCTION

Bioisosterism is a strategy of Medicinal Chemistry for the rational design of new drugs, applied with a lead compound (LC) as a special process of molecular modification [1]. The LC should be of a completely well known chemical structure and possess an equally well known mechanism of action, if possible at the level of topographic interaction with the receptor, including knowledge of all of its pharmacophoric group. Furthermore, the pathways of metabolic inactivation [2], as well as the main determining structural factors of the physicochemical properties which regulate the bioavailability, and its side effects, whether directly or not, should be known so as to allow for a broad prediction of the definition of the bioisosteric relation to be used.

The success of this strategy in developing new substances which are therapeutically attractive has observed a significant growth in distinct therapeutic classes, being amply used by the pharmaceutical industry to discover new analogs of therapeutic innovations commercially attractive (*me-too*), and also as a tool useful in the molecular modification.

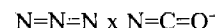
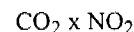
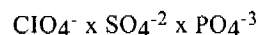
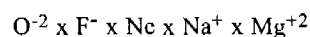
There may be innumerable reasons for the use of bioisosterism to design new drugs, including the necessity to improve pharmacological activity, gain selectivity for a determined receptor or enzymatic isoform subtype - with simultaneous reduction of certain adverse effects -, or even optimize the pharmacokinetics the LC might present.

In this paper, we will discuss bioisosterism as a strategy of molecular modification, showing its importance in building a new series of congeners compounds designed as candidate of new drugs, giving examples of successful cases in distinct therapeutic classes [3-7].

2. BACKGROUND

In 1919, Langmuir [8] studying the chemical behavior and reactivity of determined substances possessing atoms or groups with the same number of valence electrons, *i.e.*

isoelectronic, created the concept of isosterism to define atoms or organic or inorganic molecules which possess the same number and/or arrangement of electrons examples:



In 1925, Grimm [9] formulated the *Hydride Displacement Law*, an empiric rule which states that the addition of a hydrogen atom with a pair of electrons (*i.e.* hydride) to an atom, produces a pseudoatom presenting the same physical properties as those present in the column immediately behind on the Periodic Table of the Elements for the initial atom (Fig. 1), showing that any atom belonging to groups 4A, 5A, 6A, 7A on the Periodic Table change their properties by adding a hydride, becoming isoelectronic pseudoatoms.

In 1932, Erlenmeyer [10] proposed a broadening of the term isosterism, defining isosteres as elements, molecules or ions which present the same number of electrons at the valence level. His contribution includes the proposition that elements of the same column on the Periodic Table are isosteres among themselves (*e.g.* C x Si x Ge) and the creation of a concept of rings electronically equivalent, later broadened to the term ring bioisosterism.

The coining of the term bioisosterism goes back to the pioneer work of Friedman and Thorner during the early 50s. Friedman [11], recognizing the usefulness of the concept *isosterism* to design bioactive molecules, defined bioisosters as compounds which fit the definitions of isosteres and which exercise their biological activity of bioreceptor, whether through agonist or antagonist actions. However, Friedman introduced the term bioisosterism to describe the phenomenon observed between substances structurally related which presented similar or antagonistic biological properties [11]. Later, Thorner [3] proposed a broadening of the term bioisosteres, defining them as sub-units or groups or molecules which possess physicochemical properties of similar biological effects.

Over the years, innumerable bioisosteric relations have been identified in compounds both natural and synthetic. In nature, we have identified many examples of isosterism as a

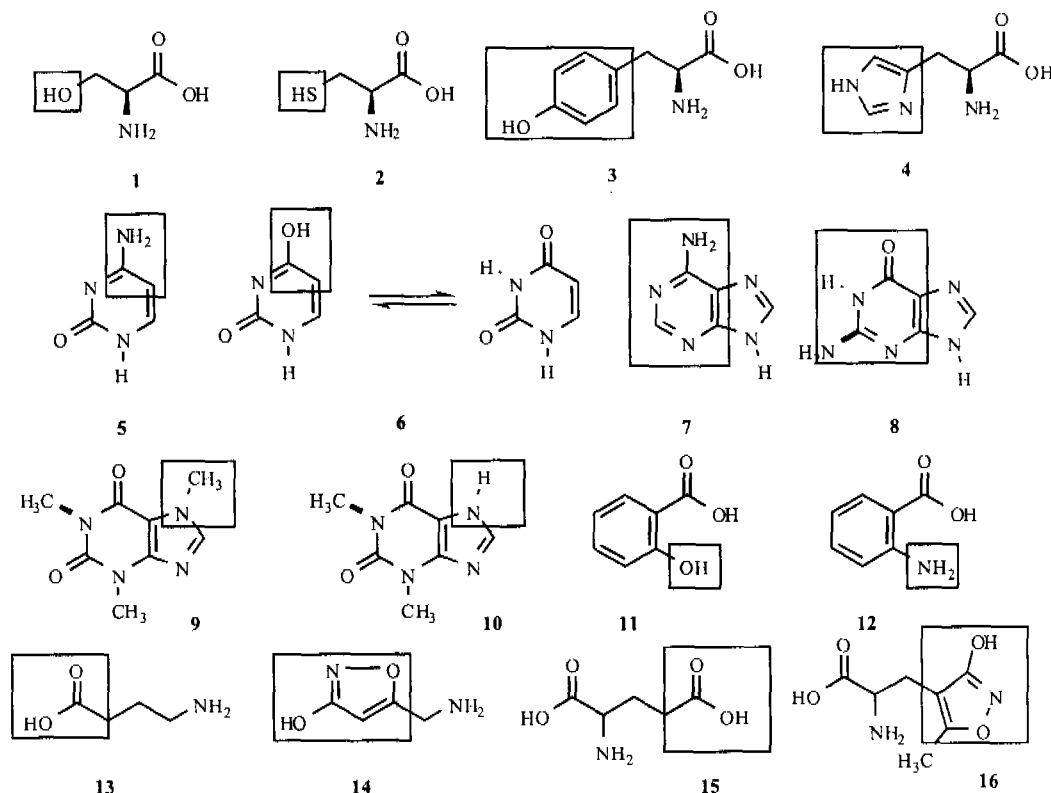
*Address correspondence to this author at the Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. CCS, Cidade Universitária, CP 68.006, 21944-190, Rio de Janeiro, R.J., Brazil. E-mail: ejb@pharma.ufrj.br

	Group 4A	Group 5A	Group 6A	Group 7A	Group 8A	
N° of e ⁻	6	7	8	9	10	11
	C	N	O	F	Ne	Na ⁺
	H-L	CH	NH	OH	FH	
		H-L	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			H-L	CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				H-L	CH ₄	NH ₄ ⁺

Fig. (1). Grimm's hydride displacement law.

form of broadening chemodiversity (Scheme 1), striking among which are the classic bioisosteric relation existing between the essential amino acids serine (1) and cysteine (2), tyrosine (3) and histidine (4) among the pyrimidine and purine bases cytosine (5) and uracile (6), adenine (7) and guanine (8); among the xanthines caffeine (9) and theophylline (10); and among the salicylic (11) and anthranilic (12) acids, which originated two important

classes of non-steroid anti-inflammatory drugs, *e.g.* acetylsalicylic acid and mefenamic acids, respectively. Furthermore, examples of the application of non-classic bioisosterism are also found in nature - such as the bioisosteric relationship existing between γ -aminobutyric acid (GABA) (13) and muscimol (14), between the neurotransmitters glutamate (15) and AMPA (16).



Scheme 1.

transcriptase reverse enzyme, enables us to ascertain the existence of a classic bioisosteric relationship of monovalent groups between the nucleoside thymine (44) (endogenous substrate for the synthesis of DNA and RNA) and AZT, exemplified by the presence of the hydroxyl (OH) unit in 44 and azido (N_3) group present in 43 (Scheme 11) [23]. Furthermore, although classic monovalent isosteres, the OH and N_3 groups possess dramatic electronic differences, easily demonstrated by simple functional analysis.

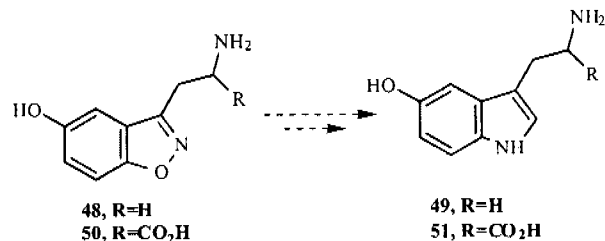
Although applicability of the strategy of molecular modification of a given lead compound through bioisosterism is well consolidated in the pharmaceutical industry, recent studies by Tacke and coworkers (Scheme 12) shows that this approach may be used efficiently to optimize the organoleptic properties of compounds used in fragrances of industrial interest [24]. In this study, the application of classic bioisosterism of tetrasubstituted atoms, illustrated by exchange of the carbon atom (C), present in the structure of majantol (45), by silicon atoms (Si) and germanium (Ge) in 46 and 47, respectively, allows the identification of new standards of fragrances of synthetic origin. Although this isosteric exchange is rare in drugs, the modification of molecular volume by the substitution $C \times Si \times Ge$, producing bioisosteres 45, 46 and 47, results in conformational and electronic similarities evidenced by diffraction and X-ray studies and the determination of electrostatic potential through the Program GAUSSIAN 98.

More recently Showell and Mills reported that one of the advantages of classic bioisosterism application of tetrasubstituted atoms involving the replacement of the carbon atom (C) by the silicon (Si) atom in the structure of existing drugs, based on the possibility of designing new drug-like candidates that have beneficial biological properties and a clear intellectual property position [25]. In fact, according to Steele, in 2001, less than 1% of patent applications related to compounds containing phosphorous, silicon or other less common elements of the periodic table [26]. However, although this may seem attractive, the differences in atomic size, electronegativity and lipophilicity between C and Si atoms, associated with the instability of Si-H bonds, in physiological conditions prove the applicability of isosteric exchange $C \times Si$ in the structure of new drugs to be quite limited [25].

5.2. Ring Bioisosteres

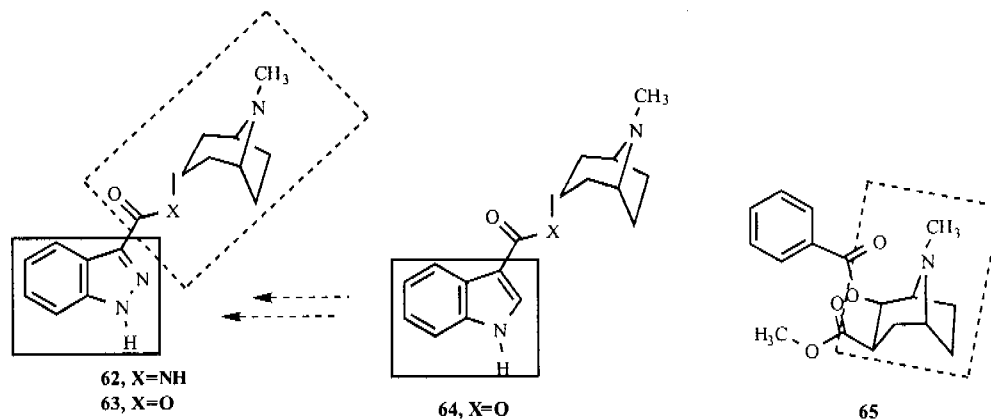
Ring bioisosterism, is undoubtedly the most frequent relationship in drugs of different therapeutic classes [8], as can be seen in (Fig. 2), and certain specific examples will be commented upon.

In 1973, Campaigne and coworkers synthesized compound 48 [27] as being a derivative structurally related to serotonin 49, an autacoid with the function of mediator in different physiological phenomena (Scheme 13). These authors based their findings on the probable classic bioisosteric relationship existing between the benzisoxazole and indole rings present in 48 and 49, respectively. The results of these pharmacological assays showed that compound 48 presented no type of serotoninomimetic activity, not even anti-serotonin, when tested on rat uterus preparations. In contrast, derivative 50, presenting the same benzisoxazole nucleus in replacing the indole ring of 51, showed activity when tested with substrate for serotonin decarboxylase enzyme, dependent on 5-hydroxytryptophan 51 (Scheme 13), an indolic compound which is the natural substrate of the enzyme involved in serotonin biosynthesis. This example highlights the bioisosteric relationship existing between the benzisoxazole rings and the indole nucleus in 50 and 51, respectively, depending on the receptor site involved.

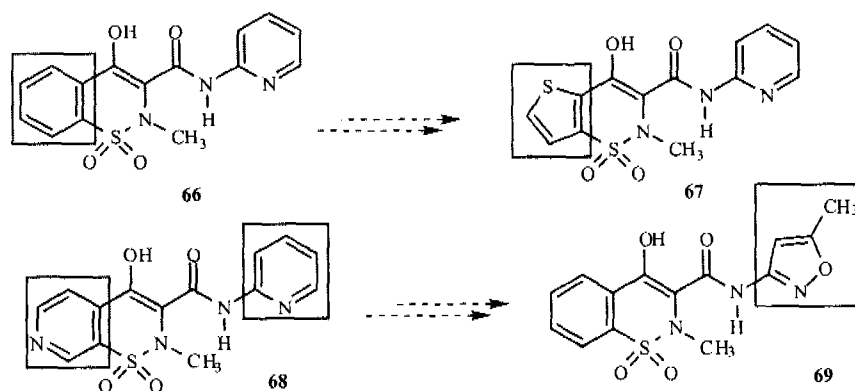


Scheme 13.

Applying classic bioisosterism in the design of new serotonin receptor (5-HT₃) antagonists Fludzinski and coworkers (Scheme 14) described the obtention of new indazolyl compounds 62 and 63 with important antagonistic properties of receptor 5-HT₃ [28]. These two substances were developed as bioisosteres of 64, a compound which possesses as main structural characteristic the hybrid



Scheme 14.



Scheme 15.

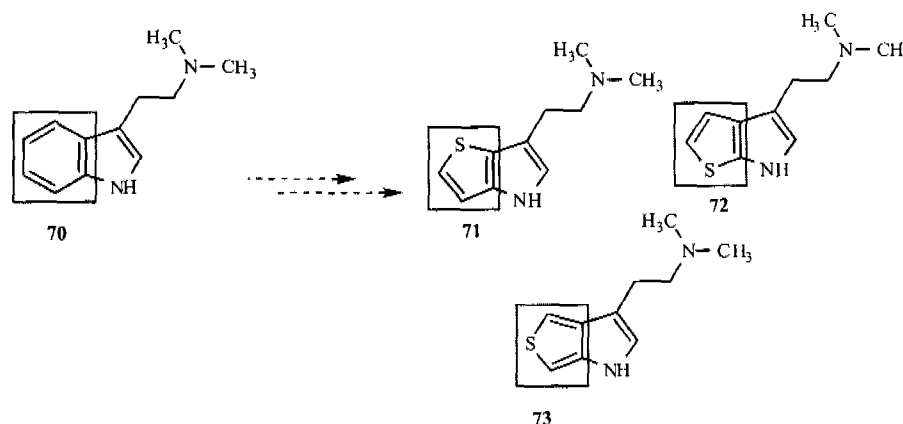
character between serotonin (49), represented by the indole ring substituted in C-3, and cocaine (65), represented by the nature of the substituent in C-3, a known antagonist of receptors 5-HT₃ [29]. The bioisosteric relationship of these two nuclei was proven. In this case, by the results obtained in bioassays which showed for 62 a rate of selectivity by the receptors 5-HT₃ superior to that of 64, when administered intravenously as well as orally, showing that the indazole and indole moieties, when substituted equivalently, possessing the same electronic properties and the same standard of aromaticity, may be considered bioequivalent at the level of interactions with the same receptor. However, compound 62 showed a profile of activity superior to 63, administered *p.o.*, indicating that the amidic bond present in chain 62 is responsible for a more favorable oral bioavailability.

The application of ring bioisosterism was also successfully explored by Binder and coworkers (Scheme 15) [30] in developing new non-steroid anti-inflammatory agents of the oxican group [31]. This class of NSAID was discovered by Lombardino and collaborators [32], at Pfizer Laboratories in England, piroxicam 66 being the main representative of this class of 1,1-dioxibenzene-1,2-thiazine (BTA) synthetics.

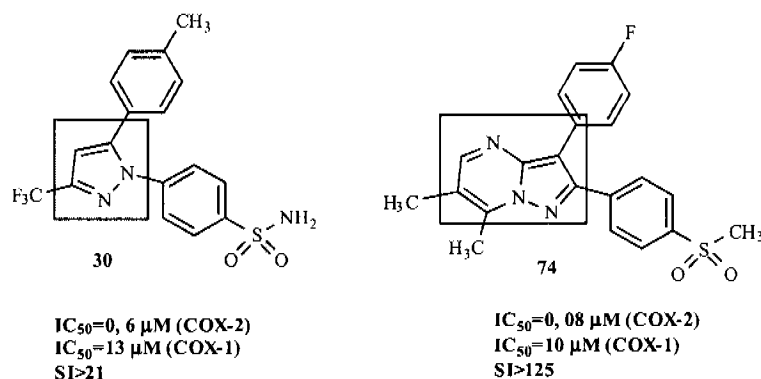
Applying the strategy of ring bioisosterism, Binder proposed tenoxicam 67, the newest member of the class of arylthiazine-1,1-dioxides, where the benzothiazine nucleus

of 66 was replaced by the thienothiazinic moiety (Scheme 15) [30]. This example represents the bioisosteric relationship existing between aromatic heterocyclic rings and the phenyl group. The profile of pharmacotherapeutic activity of 67 proved to be comparable to that of 66, being able to be administered in single daily doses of 20 mg, because of its long plasmatic half-life, a desirable quality for cases of arthritis as well as osteoarthritis. Both derivatives act by the same mechanism of action, at the same receptor level, *i.e.* cyclooxygenase, an enzyme involved in arachidonic acid metabolism. It is noteworthy that other ring bioisosteres at the structural subunit level represented by the BTA nucleus may possess the same pharmacotherapeutic profile as 66 and 67 (*cf.* 68) [33], being differentiated from other bioisosteres developed by structural alterations in the heteroaromatic ring, present in the carboxamide unit, whose representative is isoxican 69, which possesses 5-methylisoxazole ring as equivalent of the pyridine ring present in compounds 66 and 67 (Scheme 15). This derivative was recently taken off the market due to the dermatologic reactions it provoked.

The similarity between the physicochemical properties of the benzene (PE = 80 °C) and thiophene (PE = 84 °C) rings is well fundamented and was used to create the concept of ring bioisosterism or ring equivalents. However, the exchange of the phenyl ring by the thiophene ring in the structure of bicyclic derivatives, should be carried out



Scheme 16.



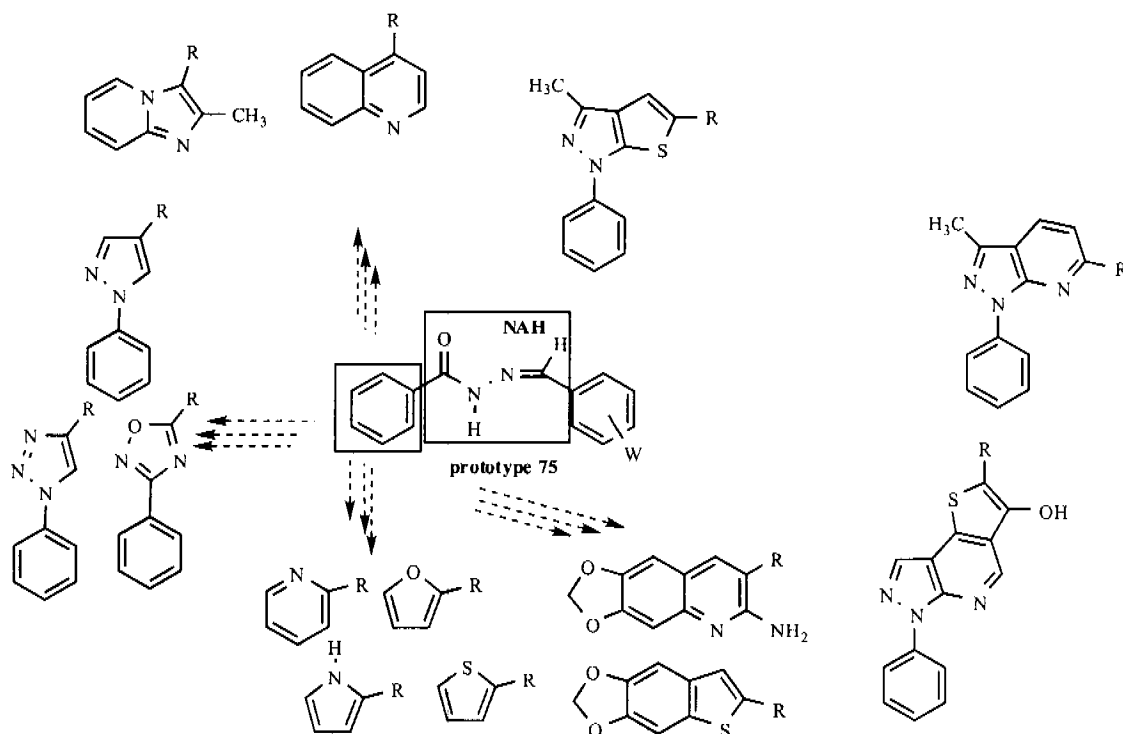
Scheme 17.

considering the possible regioisomers involved in this replacement. Studies by Blair and coworkers have illustrated very well this type of replacement, in which the phenyl ring of the indolic nucleus, present in the structure of lead compound, *N,N*-dimethyltryptamine (70) was replaced by the thiophene ring, giving rise to the isomeric systems thieno[3,2-*b*]pyrrole (71), thieno[2,3-*b*]pyrrole (72), thieno[4,3-*b*]pyrrole (73) (Scheme 16) [34]. However, the results described by these authors show that with the exception of the thieno[4,3-*b*]pyrrole system (73), of unstable and difficult preparation, the other heterocyclic isomeric systems are authentic bioisosteres of the indole ring, presenting affinity and selectivity by the serotonin receptors similar to lead compound 70.

Concerning the non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Almansa and coworkers (Scheme 17) [35]

described the existing bioisosteric relationship between the pyrazolo and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine rings present in compounds 30 and 74, respectively. The exchange of the pyrazolic ring, present in celecoxib (30), by the pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine system in 74, resulted in an optimization of the pharmacodynamic properties of 30, although it compromised its oral bioavailability.

The use of ring bioisosterism may serve for designing congeneric series of lead compound candidates for new drugs, in view of the detailed study of the distinct hydrophobic contributions resulting from rings equivalents. This strategy has revealed itself as a fundamental tool in designing new *me-too* drugs, *i.e.* therapeutic copy (*vide* Figure 2). In a recent study, Barreiro and coworkers described the application of ring bioisosterism for designing functionalized *N*-acylhydrazone (NAH) derivatives (Scheme



Scheme 18.

zileuton (180), the first selective 5-LOX inhibitor to receive approval by the FDA to treat asthma, discovered at Abbott Laboratories [91]. In analogy to the results obtained with hydroxamic acid 178 (A 63162), the application of the retroisosterism strategy in the structure of lead compound 179 allowed the attainment of *N*-hydroxyurea derivative 180 (zileuton) with a half life, oral bioavailability and inhibitory potency greater than lead compound 179 (Scheme 61) [92].

7 FINAL COMMENTS

As we have demonstrated in this paper, through comments made on selected examples, the bioisosterism represents in rational drug design a successful strategy, useful in the molecular modification and design of new therapeutically attractive substances of different pharmacological classes including the design of *me-too* drugs.

The correct use of the strategy of molecular modification also allows the identification of new classes of lead compound with attractive pharmacotherapeutic activity, minimizing the efforts of synthetic work and, consequently, maximizing the chances for success in discovering medications both more efficient and of safer use.

In this paper, we have also demonstrated that drug discovery may be planned "*ad-hoc*", when determined theoretic principles of Medicinal Chemistry are carefully applied, thus allowing a prediction of the structural effects which govern pharmacokinetic factors, such as absorption and biotransformation; consequently, in theoretical terms, we are able to predict the expected bioavailability for the new bioactive compound designed as new drug candidate.

8. REFERENCES

- Burger, A. *A Guide to the Chemical Basis of Drug Design*, NY, EUA., Wiley, 1983; p. 24-29.
- Stenlake, J. B. *Fundamentals of Molecular Pharmacology* 1979, Vol 2. *The Chemical Basis of Drug Action*, Londres, Inglaterra, Athlone Press, p. 213-290.
- Thorner, C. W. *Chem. Soc. Rev.*, 1979, 8, 563.
- Lipinski, C. A. Bioisosterism in drug design *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1986, 21, 283.
- Barreiro, E. J. *Rev. Bras. Farm.*, 1991, 72, 34.
- Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.*, 1996, 96, 3147.
- Chen, X.; Wang, W. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 2003, 38, 333.
- Burger, A. *Prog. Drug Res.*, 1991, 37, 287.
- Korolkovas, A.; Burekhalter, J. H. *Química Farmacêutica* 1982, Rio de Janeiro, R.J. Editora Guanabara Dois, p. 62.
- Erlenmeyer, H.; Leo, M. *Helv. Chim. Acta.*, 1932, 15, 1171.
- Friedman, H. L. *Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity*, Washington, EUA, National Academy of Science, 1951, nº 206, p. 295.
- Burger, A. *Medicinal Chemistry*, 3rd Ed., NY, EUA, Wiley, 1970, p. 127.
- Olesen, P. H. *Curr. Opin. Drug Disc. Develop.*, 2001, 4, 471.
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, 1st Ed, Art-Med Ltda., Porto Alegre, RS, 2001, p. 163 (ISBN 85-7307-782-4).
- Larsen, A. A.; Lish, P. M. *Nature*, 1964, 203, 1283.
- McCurdy, C. R.; Jones, R. M.; Portoghese, P. S. *Org. Lett.*, 2000, 2, 819.
- Schann, S.; Bruban, V.; Pompermayer, K.; Feldman, J.; Pfeiffer, J.; Renard, P.; Scalbert, E.; Bousquet, P.; Ehrhardt, J-D. *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1588.
- Rocheblave, L.; Bihel, F.; De Michelis, C.; Priem, G.; Courcambeck, J.; Bonnet, B.; Chermann, J-C.; Kraus, J-L. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3321.
- Penning, T.D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J.W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y.Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 1347.
- Laine, L. *J. Pain Symptom Manage.*, 2003, 25, S32.
- Van Vliet, L. A.; Rodenhuis, N.; Dijkstra, D.; Wikström, H. J. *Med. Chem.*, 2000, 43, 2871-2882.
- Cheruku, S. R.; Maiti, S.; Dorn, A.; Scorneaux, B.; Bhattacharjee, A. K.; Ellis, W. Y.; Vennerstrom, J. L. *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3166.
- Swapna, G. V. T.; Jagannadh, B.; Gurjar, M. K.; Kunwar, A. C. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 1989, 164, 1086.
- Tacke, R.; Schmid, T.; Burschka, C.; Penka, M.; Surburg, H. *Organometallics.*, 2002, 21, 113.
- Showell, G. A.; Mills, J. S. *DDT*, 2003, 8, 551.
- Steele, P. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2002, 12, 3.
- Campaigne, E.; Maichel, R. P.; Bosin, T. R. *Medicinal Chemistry*, 1st Ed., Londres, Inglaterra, Butterworths, 1973, p. 65.
- Fludzinski, P.; Evrard, D. A.; Bloomquist, W. E.; Lacefield, W. B.; Pfeifer, W.; Jones, N. D.; Deeter, J. B.; Cohen, M. L. *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 1535.
- Robertson, D. W.; Fuller, R. W. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1988, 23, 49.
- Binder, D.; Hromata, O.; Geissler, F.; Schmied, H.; Noe, C. R.; Burry, K.; Pfister, R.; Srtub, K.; Zeller, P. *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 678.
- Wiseman, E. H.; Lombardino, J. G. - Piroxicam, p. 173. In Bindra, J. S.S.; Lednicer, D. *Chronicles of Drug Discovery* 1982, vol. 1, 1st Ed., NY, EUA., Wiley.
- Lombardino, J. G. In: Scherrer, R. A.; Whitehouse, M. W. *Antiinflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology* 1974, vol. 1, 1st Ed., Nova Iorque, EUA, Academic Press, p. 129.
- Carty, T. J.; Marfat, A.; Masamune, H. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1988, 23, 181.
- Blair, J. B.; Marona-Lewicka, D.; Kanthasamy, A.; Lucaites, V. L.; Nelson, D. V.; Nichols, D. E. *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 1106.
- Almansa C.; de Arriba A. F.; Cavalcanti, F. L.; Gomez, L. A.; Miralles, A.; Merlos, M.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 350.
- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Rodrigues, C. R. A.; Miranda, L. P. *Quim. Nova.*, 2002, 25, 129.
- Barreiro, E. J.; Câmara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Más, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M. *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 1144.
- Watthey, J. W. H.; Gavin, T.; Desai, M.; Finn, B. M.; Rodebaugh, R. K.; Patt, S. L. *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 1116.
- Ives, J. L.; Heym, J. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1989, 24, 21.
- Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd Ed., Nova Iorque, EUA, Wiley, 1988, p. 754.
- Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asano, M.; Aramori, I.; Hatori, C.; Sawai, H.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 4062.
- Hoffman, W. F.; Woltersdorf, Jr., O. W.; Novello, F. C.; Gragoe, Jr., E. J.; Springer, J. P.; Watson, I. S.; Fanelli, G.M. *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 865.
- Smith, R. L.; Woltersdorf, Jr., O. W.; Gragoe, Jr., E. J. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1976, 11, 71.
- Gragoe-Jr., E. J. *Diuretic Agents*, 1st Ed., Washington, EUA, 1978, ACS, Symposium Series 83, p. 12.
- Shutske, G. M.; Setescak, L. L.; Allen, R. C.; Davis, L.; Effland, R. C.; Ranbon, K.; Kitzen, J. M.; Wilker, J. C.; Novick, Jr., W. J. *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 865.
- Bormann, D. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1980, 15, 100.
- Shutske, G. M.; Allen, R. C.; Forsch, M. F.; Setescak, L. L.; Wilker, J. C. *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 1307.
- Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd Ed., NY, EUA, Wiley, 1988, p. 1015.
- Strupczewski, J. T.; Allen, R. C.; Garder, B. A.; Schmidt, B. L.; Stache, U.; Glamkowski, E. J.; Jones, M. C.; Ellis, D. B.; Huger, F. P.; Dunn, R. W. *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 761.

- [50] Jansen, P. A. J.; Tollenere, J. P. In: Bindra, J. S.; Lednicer, D., Eds. -*Chronicles of Drug Discovery*, Vol. 2, NY, EUA, Wiley, 1983, p. 33.
- [51] Muchowski, J. M.; Unger, S. H.; Ackereel, J.; Cheung, P.; Cooper, G. F.; Cook, J.; Gallera, P.; Hlpern, O.; Koehlefr, R.; Kluge, A. F.; Van Horn, A. R.; Antonio, Y.; Carpio, H.; Franco, F.; Galeazzi, E.; Garcia, I.; Greenhouse, R.; Guzman, A.; Iriarte, J.; Leon, A.; Pena, A.; Perez, V.; Valdez, D.; Ackerman, N.; Ballaron, S. A.; Murthy, D. V. K.; Rovito, J. R.; Tomolonis, A. J.; Young, J. M.; Rooks II, W. H. *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1037.
- [52] Juby, P. F. In: Scherer, R. A.; Whitehouse, M. W. (1974) Eds. *Antiinflammatory Agents. Chemistry and Pharmacology*, Vol. 1, 1st Ed., NY, EUA, Academic Press, 1974, p. 91.
- [53] Carson, J. R. *Fr. Pat. # 1574570* (*Chem. Abstr.*, 72, 100498y, 1969).
- [54] Shen, T. Y.; Winter, C. A. In: Harper N. J.; Simmonds, B. Ed. - *Advances in Drug Research*, vol. 12, NY, EUA, Academic Press, 1977, p. 89.
- [55] Shen, T. Y. *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1.
- [56] Cabral, L. M.; Barreiro, E. J. *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 31, 959-962.
- [57] Arnet, C. D.; Wright, J.; Zenker, N. J. *Med. Chem.*, 1978, 21, 7278.
- [58] Barreiro, E. J.; Rodrigues, C. R.; Veloso, M. P.; Verli, H.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P. *Curr. Med. Chem.*, 2002, 9, 1867.
- [59] Papageorgiou, C.; Albert, R.; Floersheim, P.; Lemaire, M.; Bitch, F.; Weber, H.-P.; Andersen, E.; Hungerford, V.; Schreier, M. H. *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3530.
- [60] Macchia, B.; Macchia, M.; Martinelli, A.; Martinotti E.; Orlandini, E.; Romagnoli, F.; Scatizzi, R. *Eur. J. Med. Chem.*, 1997, 32, 231.
- [61] Tfelt-Hansen, P.; De Vries, P.; Saxena, P. R. *Drugs*, 2000, 60, 1259.
- [62] Gingell, R.; Bridges, J. W. *Biochemical Journal*, 1971, 125, P24.
- [63] Korolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd Ed., NY, EUA, Wiley, 1988, p.80.
- [64] Almquist, R. G.; Chao, W. R.; Jennings-White, C. J. *Med. Chem.*, 1985, 28, 1067.
- [65] Krogsgaard-Larsen, P.; Christensen, A. V. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1980, 15, 41.
- [66] Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella III, J. B.; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Wong, P. C.; Sung-Eun Yoo, W.; Timmermans, P. B. M. W. *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 2525.
- [67] Kees, K. L.; Mussere, J. H.; Chang, J.; Skowronek, M.; Lewis, A. J. *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 2239.
- [68] Musser, J. H.; Kubrak, D. M.; Chang, J.; Lewis, A. J. *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 1429.
- [69] Casey, F. H. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1982, 17, 203.
- [70] Wrobel, J.; Millen, J.; Dietrich, A.; Kelly, J. M.; Gorham, B. J.; Sestanj K. J. *Med. Chem.*, 1989, 32, 2493.
- [71] Ganellin, R. C. In: Roberts, S. M.; Price, B. J., Eds. - *Medicinal Chemistry. The Role of Organic Chemistry in Drug Research*, Londres, Inglaterra, Accademic Press, 1985, p. 93.
- [72] Lipinsky, C. A.; Hutson, N. J. *Ann. Rept. Med. Chem.*, 1989, 32, 2493.
- [73] Yamanada T.; Nobuhara, Y.; Yamaguchi, A.; Ohki, M. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 975.
- [74] Butera, J. A.; Antane, M. M.; Antane, S. A.; Argenticri, T. M.; Freedden, C.; Graceffa, R. F.; Hirth, B. H.; Jenkins, D.; Lennox, J. R.; Matelan, E.; Norton, N. W.; Quagliato, D.; Sheldon, J. H.; Spinelli, W.; Warga, D.; Wojdan, A.; Woods, M. J. *Med. Chem.*, 2000, 43, 1187.
- [75] Lima, P. C.; Lima, L. M.; da Silva, K. C. M.; Leda, P. H. O.; de Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro E. J. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 187.
- [76] Wouters, J.; Michaux, C.; Durant, F.; Dogné, J. M.; Delarge, J.; Masereel, B. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 923.
- [77] Stensbol, T. N.; Uhlmann, P.; Morel, S.; Riksen, B. L.; Felding, J.; Kromann, H.; Hermit, M. B.; Greenwood, J. R.; Braüner-Osborne, H.; Madsen, U.; Junager, F.; Krogsgaard-Larsen, P.; Begtrup, M.; Vedso, P. J. *Med. Chem.*, 2002, 45, 19.
- [78] Jimonet, P.; Bohme, G. A.; Bouquerel, J.; Boircau, A.; Damour, D.; Debono, M. W.; Genevois-Borella, A.; Hardy, J.-C.; Hubert, P.; Manfré, F.; Nemecek, P.; Pratt, J.; Randle, J. C. R.; Ribcill, Y.; Stutzmann, J.-M.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 127.
- [79] Habeeb, A. G.; Praveen Rao, P. N.; Knaus, E. F. *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3039.
- [80] Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenberg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. J. *Med. Chem.*, 1991, 34, 2726.
- [81] Bromidge, S. M.; Brown, F.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Dabbs, S.; Hadley, M. S.; Hawkins, J.; Loudon, J. M.; Naylor, C. B.; Orlek, B. S.; Riley, G. J. *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 4265.
- [82] Qiu, J.; Stevenson, S. H.; O'Beirne, M. J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 329.
- [83] Anon *Drugs of the Future*, 2002, 27, 181.
- [84] Rewinkel, J. B. M.; Lucas, H.; van Galen, P. J. M.; Noach, A. B. J.; van Dinther, T. G.; Rood, A. M. M.; Jenneboer, J. S. M.; Van Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 685.
- [85] Walter, E.; Kissel, Th.; Raddatz, P. *Pharm. Res.*, 1995, 12, 1801.
- [86] Macchia, B.; Balsamo, A.; Lapucci, A.; Macchia, F.; Martinelli, A.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Baldacci, M.; Mengozzi, G.; Soldani, G.; Domiano, P. J. *Med. Chem.*, 1990, 33, 1423.
- [87] Balsamo, A.; Coletta, I.; Guglielmotti, A.; Landolfi, C.; mancini, F.; Martinelli, A.; Milanesc, C.; Minutolo, F.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Pinza, M.; Rapposelli, S.; Rosello, A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38, 157.
- [88] Lages, A. S.; da Silva, K. C. M.; Miranda, A. L. P.; Fraga C. A. M.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 183.
- [89] Summers, J. B.; Gunn, B. P.; Mazdiyasni, H.; Goetze, A. M.; Young, P. R.; Bouska, J. B.; Dyer, R. J.; Brooks, D. W.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 2121.
- [90] Summers, J. B.; Gunn, B. P.; Martin, J. G.; Martin, M. B.; Mazdiyasni, H.; Stewart, A. O.; Young, P. R.; Bouska, J. B.; Goetz, A. M.; Dyer, R. J.; Brooks, D. W.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1960.
- [91] McGill, K. A.; Busse, W. W. *Lancet.*, 1996, 348, 519.
- [92] Bell, R. L.; Young, P. R.; Albert, D.; Lanni, C.; Summers, J. B.; Brooks, D. W.; Rubin, P.; Carter, G. W. *Int. J. Immunopharmac.*, 1992, 14, 505.



Bioisosterism and Molecular Diversity

Robert D. Clark*, Allan M. Ferguson, and Richard D. Cramer

Tripos, Inc., 1699 S. Hanley Road, St. Louis, MO 63144, U.S.A.

1. Introduction

Assessing quantitatively the similarity (or dissimilarity) between one molecule and another is central to both QSAR and molecular diversity analysis. When either endeavor is involved in pharmaceutical or agrochemical lead discovery and development, the only similarity that 'really' matters is similarity in biochemical (and/or physiological) properties. Yet, by definition, biochemical similarity cannot itself be measured before compounds are actually in hand, so some other way must be found to identify functionalities which generally 'look' similar to receptor and enzymatic ligand binding sites, even though they do not share substructural motifs — i.e. which are bioisosteric [1].

A cartographic metaphor [2] for the discovery and development of biologically active small molecules is useful in thinking about the relationship between QSAR and diversity analysis. As so ably described in chapters elsewhere in this volume, QSAR involves using compounds of known biochemical activity to find a combination of descriptors which can be used reliably to predict the activity of related compounds which have not yet been synthesized and to help better understand the underlying biochemistry. Hence, QSAR is fundamentally interpolative, a matter of surveying islands once their location is known to identify the highest peak on the island.

Molecular diversity analysis, in contrast, entails surveying an ocean to find out where the islands of activity are — and where they probably are not. Descriptor values for properties which might be useful as charting reference points generally range far more widely than would be appropriate for a QSAR study, making diversity analysis an essentially extrapolative exercise which is always looking to the horizon. The key is finding a descriptor 'lens' through which the different kinds of islands are well-separated, clearly defined and easy to distinguish.

Computational chemists have quite naturally looked to QSAR as a source of 'good' descriptors for quantitatively evaluating bioisosteric similarity. The classical whole-molecule ($\log P$, MR, etc.) and fragment (π , σ_p , F, etc.) QSAR parameters developed by Hansch and Fujita [3], among others, have been employed for this purpose [4,5], but have a limited range of values and tend to be highly correlated with one another, which makes it difficult to capture satisfactorily the diversity of large structural datasets.

Steric, electrostatic and hydrophobic molecular fields have also been very successfully employed in QSAR via Comparative Molecular Field Analysis [6-8]. Extension of CoMFA to diversity analysis is particularly appealing because the information in molecular fields is localized and of high dimensionality. Binding sites in enzymes and receptors tend to present quite variegated interaction surfaces to their ligand. Therefore,

* To whom correspondence should be addressed.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04-97165

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/166

Concepto Técnico No. 1537

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1 Descripción: Folios: 53 a 143
Folios: 253 a 343 Memorial de 30/05/2008
- 1.2 Reivindicaciones: Folios: 144 a 155
Folios: 344 a 356 Memorial de 30/05/2008
- 1.3 Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/GB03/01442
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 02/04/2003
Publicación. Internacional: WO03/087057
Fecha Pub. Internacional: 23/10/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 05/11/2004
Fecha Sol. Nacional: 29/09/2004
- 1.4 Prioridad: GB 0207863.2 de 05/04/2002
GB 0229930.3 de 21/12/2002
- 1.5 Respuesta del solicitante: Folios: 246 a 356 Memorial de 30/05/2008
Folios: 376 a 379 Memorial de 29/04/2009

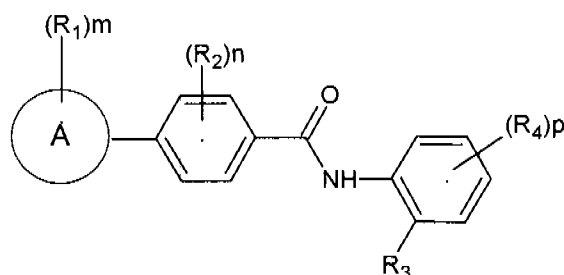
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

***Derivados de la benzamida útiles como inhibidores de la histona
deacetilasa***

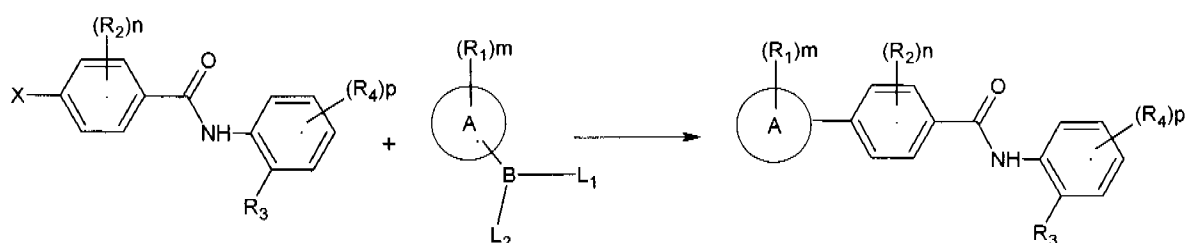
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 10: Se reivindica un compuesto de fórmula (I):

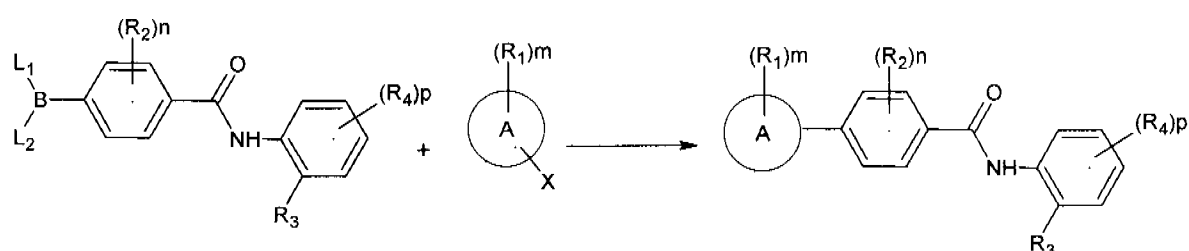


Reivindicación 11: Se reivindica un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal o éster hidrolizable *in vivo* que consiste en:

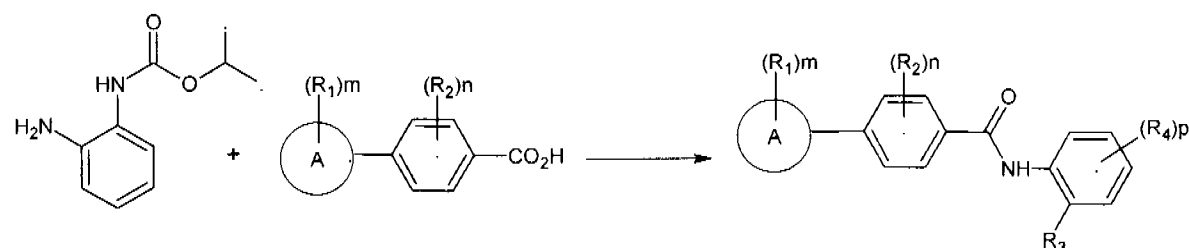
a) La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



b) La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).



c) La reacción en presencia de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-cloruro de metil-morfolina de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII).



Y posteriormente si es necesario i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y ii) extraer cualquier grupo de protección

Reivindicación 12: Se reivindican las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I).

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con derivados de la benzamida o sales farmacéuticamente aceptables, o ésteres hidrolizables *in vivo* o unas amidas de los mismos. Los derivados de la benzamida poseen la actividad inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC) y por tanto son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados al cáncer, fibrosis quística, corea de Huntington.

357

En general, puede señalarse que las histonas rodeadas por 146 pares de bases de ADN forman el nucleosoma, la unidad fundamental de la cromatina y las colas terminales de N de las histonas contienen lisinas que son sitios para la acetilación posterior a la transcripción. Las histonas deacetilasas son enzimas que contienen zinc y catalizan la extracción de los grupos acetilo del terminal ϵ -amino de los residuos de lisina agrupados cerca al terminal amino de las histonas nucleosomales. A la fecha solo conocen unos pocos inhibidores de HDAC en el estado de la técnica y por lo tanto es necesario identificar otra variedad de compuestos con dicha actividad.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/166** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Unidad de Invención (artículo 25 D. 486)

La unidad de invención en los casos de las solicitudes que reivindican varios procesos de síntesis para la obtención de una estructura común se determina en virtud de las enseñanzas del estado del arte, toda vez que entre ellos el único elemento técnico unificador corresponde al producto final obtenido.

Con fundamento en la premisa anterior, se ha venido señalando que mediante la evaluación *a posteriori* de unidad de invención fue posible concluir que entre los tres procesos no existe un grupo de características comunes o elemento técnico unificador – estructura Markush- que de por sí cumpla con el requisito de altura inventiva. La tabla (I) incorporada en la valoración del nivel inventivo de la estructura Markush – concepto común entre los procesos – permite demostrar que los elementos estructurales, químicos y funcionales del producto obtenido han sido anticipados por las enseñanzas reveladas en los documentos del estado del arte **D1** y **D2**.

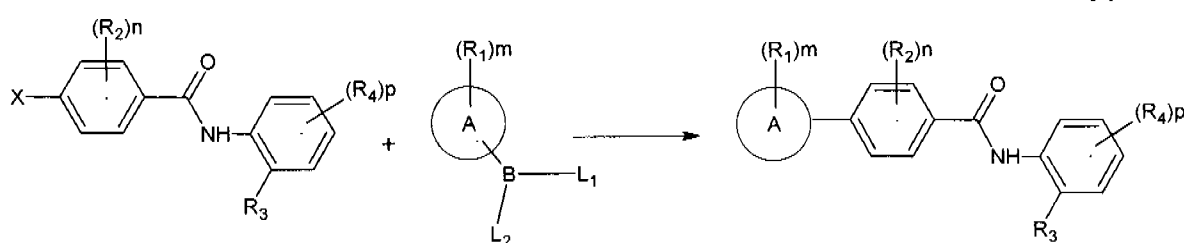
Adicionalmente, cada proceso presenta un conjunto específico de sustancias de partida, cuyas condiciones de reacción resultan disímiles en razón a las características funcionales y químicas de los reactivos, razón por la cual, tampoco es posible considerar su coexistencia en razón a los elementos característicos de la transformación química.

En consecuencia, durante las dos oportunidades jurídicas anteriores se requirió al señor solicitante para que modificara su solicitud a fin de que existiera un grupo de invenciones relacionadas entre sí por un mismo concepto común e inventivo. Sin embargo, el solicitante hace nuevamente caso omiso de la objeción señalada por esta Dependencia y conservó el pliego reivindicatorio de los folios 344 a 356 Memorial de 30/05/2008 aunque en el requerimiento previo se le indicaron claramente los tres grupos inventivos derivados de los procedimientos de síntesis contemplados por la cláusula 11.

Por las razones expuestas se reitera que existen tres invenciones particulares definidas en la cláusula (11), a saber:

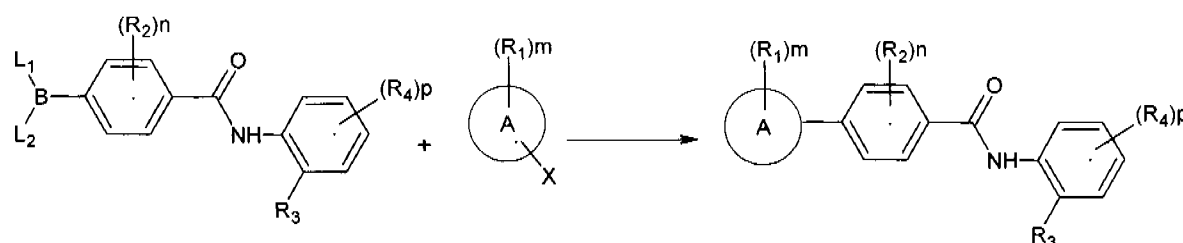
1. La primera derivada de la reacción definida en el literal a):

La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



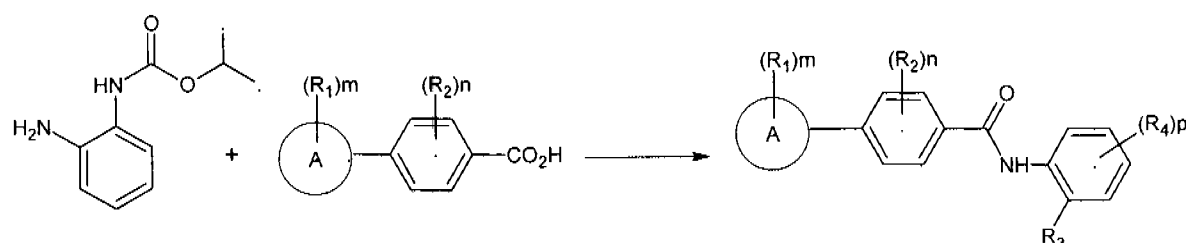
2. La segunda definida en el literal b):

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).



3. La tercera definida en el literal c)

La reacción en presencia de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-cloruro de metilmorfolina de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII).



Y posteriormente si es necesario i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y ii) extraer cualquier grupo de protección.

Y en razón a la negativa del señor solicitante de presentar un pliego reivindicatorio ajustado a las disposiciones del artículo 25 de la Decisión 486 se ratifica la falta de unidad de invención *a posteriori*, relativa al contenido de la cláusula 11, toda vez que existen en el estado de la técnica los documentos **D1** y **D2** que anticipan las características técnicas del concepto unificador que para el caso corresponde a la estructura Markush de la fórmula (I).

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	JP11302173	"Histone deacetylase inhibitor"	02/11/1999
D2	US5232937	"Derivatives of N-phenylbenzamide with anti-ulcer and anti-allergy"	03/08/1993

Anterioridades D1 y D2 en los folios 357 a 367

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor memorialista argumenta lo siguiente: *"(...) hay claras diferencias adicionales que existen entre D2 y las reivindicaciones de la presente solicitud (sic). Por ejemplo, las reivindicaciones en estudio requieren la presencia de un grupo R^3 (el cual puede ser amino o hidroxil) en el anillo de fenilo en la posición adyacente a donde se adjunta el nitrógeno del grupo carbamoilo. Esta característica no se encuentra divulgada en D2, por lo tanto, la persona versada en el arte que aplicara las enseñanzas de dicho documento, se sentiría motivada a utilizar un anillo fenilo sin sustitución en la posición adyacente a donde se adjunta el nitrógeno del grupo carbamoilo y en consecuencia, daría como resultado compuestos diferentes a los de la presente invención"*.

En el documento D2 se precisa la existencia de un anillo de fenilo que sustituye el nitrógeno de la estructura benzamida con sustituyentes adicionales tipo R_3 , R_4 y R_5 , cuyas connotaciones funcionales y químicas oscilan entre hidrógeno, hidroxil, metoxil, o un grupo tetrazol. Por su parte el señor solicitante reclama protección para el grupo farmacofórico de la fenil benzamida en el que el anillo de fenilo se encuentra sustituido por los grupos R^3 – cuyas connotaciones químicas son amino o hidroxil - y $(R^4)_p$ que no necesariamente se presenta toda vez que $p = 0, 1$ ó 2 , sin embargo, cuando se presenta puede ser halo, nitro, hidroxil, acoxi C_{1-3} , entre otras.

De esta manera, es claro que la materia reivindicada coincide con las enseñanzas reveladas por el estado del arte en D2, toda vez que este anillo de fenilo puede tener sustituciones tipo hidroxil y acoxi C_{1-3} , es decir, las mismas que revela D2 cuando indica que R_3 , R_4 y R_5 puede ser hidroxil o metoxil. Ahora bien, aunque la publicación D2 no señala la presencia de grupos amino sobre el anillo de fenilo, dicha diferencia se precisa subsanada cuando se analiza con detenimiento las enseñanzas del documento D1, en el que claramente se establece la existencia de grupos amino sobre el anillo de fenilo para formar la benzamida con el anillo de anilina ($NH_2-\phi$) – ver las estructuras reveladas por D1 en la tabla del folio 359-.

- Con relación a la existencia del anillo de tetrazol-5-il el señor memorialista señala lo siguiente: *"Una vez revisada la reivindicación 1 del documento D2, se puede observar que el anillo tetrazol-5-il referido por el señor Examinador, representa un valor particular de una lista de posibles opciones para R_1 , siendo los otros valores ciano, nitro, halógeno, hidroxil, alquil C_{1-4} o metoxil. Cabe resaltar que tetrazol-5-il es la única estructura de anillo divulgada en esta lista y de ahí que D2 claramente enseña que si R_1 es una estructura de anillo, entonces es esencial que sea un anillo de tetrazolil y además que sea un anillo tetrazol-5-il. No habría razón para que la persona versada en arte (sic), teniendo alguna expectativa razonable de éxito, creyera que fuera posible reemplazar el tetrazol-5-il con otros anillos. Adicionalmente, para llegar a los compuestos de la presente invención, la persona versada necesitaría además hacer otras selecciones a partir de grupos variables de la divulgación genérica de D2. Por ejemplo, R_5 tendría que ser hidrógeno, R_3 hidrógeno y R_2 también hidrógeno"*.

Con respecto al argumento del señor solicitante se debe aclarar que esta Dependencia no afectó el nivel inventivo con fundamento exclusivo en las enseñanzas del documento D2. De hecho es claro que la objeción de nivel inventivo

formulada en el segundo examen técnico fue efectuada con fundamento en las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos **D1** y **D2** y evidentemente con base en las similitudes estructurales entre los compuestos reivindicados y los divulgados en los antecedentes técnicos antes mencionados.

Ahora bien, cuando el señor solicitante argumenta respecto de la afectación de altura inventiva indicada por esta Dependencia lo hace obviando el conjunto de enseñanzas de los documentos **D1** y **D2** y obviando el hecho de que el documento **D1** claramente indica la actividad del grupo farmacofórico de fenil-benzamida.

Sin embargo, es importante destacar - como bien lo señala el señor solicitante - que en el documento **D2** no sólo se contempla la connotación heterocíclica tipo tetrazol-5-il para el radical R_1 sobre el grupo benzamido sino que existen otra clase de connotaciones particulares para este radical, como es el caso de los grupos alifáticos alquilo C_{1-4} , o de radicales funcionalmente diversos como ciano, nitro, halógeno o hidroxilo.

Así las cosas, esta Dependencia no desconoce la presencia de otra clase de radicales sobre el anillo de benceno del farmacóforo fenil-benzamida con estructura química diferente del núcleo heterocíclico, como tampoco desconoce que en efecto, el señor solicitante al sustentar la materia reivindicada incorpora dentro de la memoria descriptiva ejemplos que incluyen radicales alquílicos sobre el anillo de benceno, tal y como se presenta en la ilustración 5 del ejemplo 23 del folio 115.

Por tal motivo, no es técnicamente dable argumentar que los radicales -CN, -NO₂, -Halo y alquilo C_{1-4} constituyen la diferencia fundamental entre el estado del arte revelado en **D2** y la materia reivindicada, por cuanto en la misma memoria descriptiva presentada por el interesado se incluyen sustituciones alquílicas sobre el farmacóforo, en especial sobre el anillo de benceno del complejo benzamido y sobre las mismas también se predica la actividad inhibidora de la enzima histona deacetilasa. Y por otra parte, el sustento descriptivo de la solicitud no señala que la actividad de la estructura anular tan compleja que presenta el pliego reivindicatorio varía en su actividad farmacológica si al grupo benzamido se le incluye un grupo CN, NO₂ o halo en contraposición a un grupo alquilo o heterocíclico. Así las cosas, no existe fundamento técnico relacionado con ensayos de actividad que demuestren cómo estas diferencias técnicas secundarias con respecto a **D2** constituyen un indicador de actividad inesperada o sorprendente frente al conjunto de elementos técnicos que revelan los dos antecedentes **D1** y **D2**.

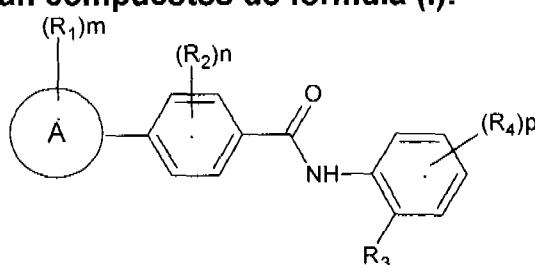
En consecuencia, el antecedente **D2** no sólo forma parte del estado del arte más cercano a la materia reclamada en virtud de los elementos funcionales y estructurales de la fórmula Markush, sino que allana el camino para identificar otra clase de actividad farmacológica relacionada con el grupo farmacofórico en comento, actividad que se confirma cuando se analizan en su conjunto las enseñanzas reveladas en el documento **D1** para grupos estructurales similares a los revelados por **D2** y evidentemente a los reivindicados por el señor solicitante.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los compuestos de fórmula (I) y las estructuras relacionadas por el estado del arte.

- Se reivindican compuestos de fórmula (I):



Para los cuales:

A es un anillo de piridilo, quinolilo, Indolilo, pirimidinilo, mofolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, tiazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo.

R¹ es un radial halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, entre otros.

W es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoilo C₁₋₆, entre otros.

Y y **Z** se elige entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, entre otros.

G, **J** y **K** se elige entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alcanilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₈, alcoilo C₁₋₈-carbonilo, carbamoilo, entre otros.

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆.

B, **B'** y **B''** se elige independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, entre otros.

E, **E'**, **E''** se elige entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, entre otros.

D y **F** se eligen entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, entre otros.

m es un número elegido desde 0 hasta 4

R² es halo

n es un número elegido desde 0 hasta 2

R³ es amino o hidroxilo

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₃, entre otros.

p es un número elegido desde 0 hasta 2

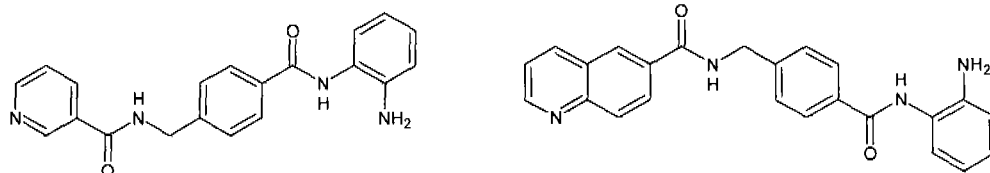
m es 0, 1, 2, 3 ó 4; **n** es 0, 1 ó 2 y **p** es 0, 1 ó 2

Y procesos para prepararlos.

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

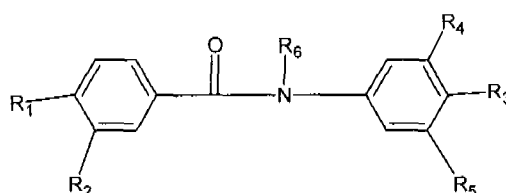
El documento **D1** - JP11302173 - hace referencia a inhibidores de histona deacetilasa, en especial, los ejemplos del folio 7 y 19 del antecedente presentan las especies químicas:



Y de acuerdo con el antecedente **D1** los inhibidores de histona deacetilasa que presentan estas características resuelven los problemas de seguridad, toxicidad e intensa actividad de las estructuras convencionales utilizadas para el tratamiento del cáncer.

Anterioridad D2:

El antecedente **D2** señala la existencia de N-fenil-benzamidas de fórmula general (I):



Para las cuales:

R₁ es ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-4, metoxi o tetrazol-5-il

R₂ es H, hidroxilo y metoxi

R₃ es H o un grupo tetrazol-5-il

R₄ y **R₅** son H si **R₃** es tetrazol o **R₄** y **R₅** son elegidos independientemente entre un grupo carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y carbamoilo si **R₃** es H

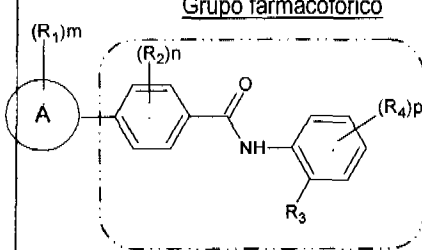
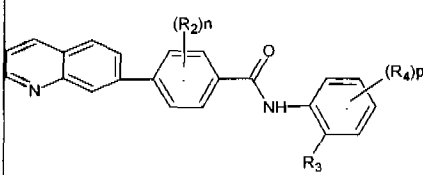
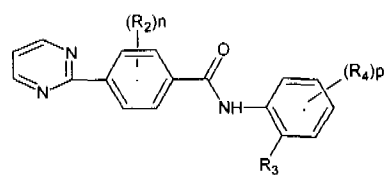
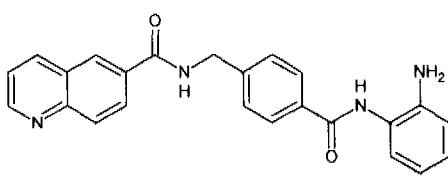
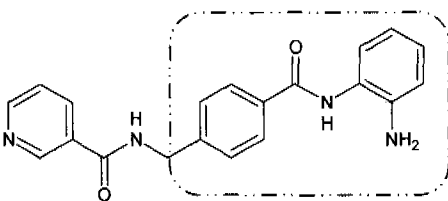
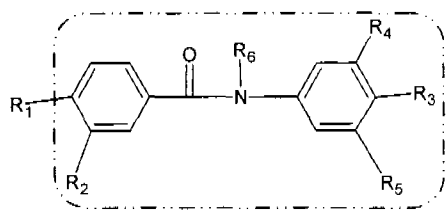
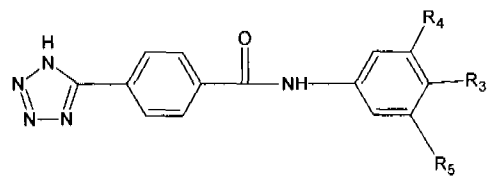
R₆ es H o metilo

En especial, el ejemplo 15 de la columna 5 (folio 364) se presenta la modalidad en la que **R₁** es un anillo de tetrazol.

Evaluación de las Diferencias Técnicas

Al evaluar los elementos característicos de los compuestos revelados por el estado del arte es posible establecer las siguientes diferencias técnicas con respecto a la materia reivindicada:

Tabla I.

Materia Reivindicada	Antecedente D1	Antecedente D2
<u>Grupo farmacofórico</u>  A es piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, tiazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo Es decir, dentro de las modalidades particulares de la invención se encuentran las especies químicas:  Cuando A es quinolinilo  Cuando A es pirimidinilo	El documento D1 revela las siguientes especies químicas: 	El documento D2 presenta la estructura Markush  R1 es tetrazol-5-il R3, R4 y R5 son H R6 es H Es decir, al reemplazar R1 por la connotación señalada se obtienen compuestos con las siguientes características químicas y funcionales: 

Con relación al antecedente D1 la diferencia estriba en la incorporación de un segundo puente carbamoilo para enlazar el anillo de benzamida con las estructuras de piridina o quinolina.

Con relación al antecedente D2 la diferencia estriba en que el anillo enlazado a la estructura de benzamida por la posición 3 respecto del grupo carbamoilo es de tipo tetrazol-5-il.

Del Problema técnico y el Efecto técnico atribuido

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existía la necesidad de diseñar derivados de benzamida con actividad inhibidora de la histona deacetilasa, terapéuticamente efectivos frente al tratamiento de estados patológicos asociados al cáncer.

Así las cosas, fue la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer la que motivó la investigación de estructuras derivadas del anillo de

benzamida y al respecto es claro que el antecedente **D1** ya había motivado a un experto en la materia a estudiar la actividad de derivados dobles de carboxamida que incluyeran dos anillos de fenilo y estructuras heterocíclicas en el extremo izquierdo.

Y aunque las estructuras del antecedente se diferencian de la materia objeto de estudio en que presentan un doble puente carboxamido, dichos compuestos presentan la misma actividad terapéutica, situación que permite concluir que se trata de series bioisósteras con capacidad para enlazarse a la enzima histona deacetilasa.

Por otra parte, las diferencias encontradas con el antecedente **D1** se subsanan con las enseñanzas reveladas por el estado del arte en el documento **D2**, que se relacionan con derivados de benzamida con un único puente carboxamido y sustituciones heterocíclicas de tipo tetrazol en el extremo izquierdo de la molécula.

Si bien es cierto, el núcleo de tetrazol no forma parte de la definición que el memorialista indica para el radical **A** dentro de la estructura de fórmula (I), el señor solicitante sí señala la posibilidad de que **A** sea un núcleo heterocíclico de cinco miembros como tiofeno, furano u oxazol, razón ésta que le permite concluir a un experto en la materia que las enseñanzas del antecedente resultan válidas para encaminar la investigación de estructuras con actividad sobre la histona deacetilasa, como quiera que los conocimientos básicos sobre relación estructura – actividad permiten aseverar que incluso series con anillos tipo quinolina y piridina en dicho extremo conservan la actividad farmacológica.

En general, se ha admitido que los fármacos ejercen sus acciones biológicas como resultado de su interacción con estructuras celulares denominadas receptores, por tal razón, resulta evidente que para que dos compuestos se consideren bioequivalentes es preciso que exista la máxima relación de analogía en cuanto a sus propiedades estéricas, polares y químicas, tal y como ocurre entre la serie que revela el antecedente **D1** y la serie reivindicada por el solicitante.

De acuerdo con los conocimientos básicos sobre equivalencias bioisósteras, en sistemas cíclicos se cumple la regla de equivalencia cuando se sustituye un anillo de fenilo por tiofeno, no obstante se produzca un cambio en el número de átomos que componen el anillo y se consideren no isoelectrónicos. Esta misma situación ocurre con el anillo de piridina y el anillo de tiazol, razón por la cual la serie reivindicada por el solicitante presenta analogía con la serie que revela el antecedente **D1**, dado que sin importar la presencia de quinolina o piridina en la estructura se conserva la actividad.

Adicionalmente, existe amplia bibliografía y documentos de referencia que señalan la existencia del fenómeno del bioisosterismo como estrategia para el diseño y modificación de estructuras terapéuticamente activas. Por ejemplo, se ha señalado en el documento "*Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design*" que en una serie de estructuras la farmacológicamente activas es posible efectuar variaciones homólogas entre derivados cíclicos y variaciones homólogas entre derivados alifáticos.

El documento de referencia señala el biosisosterismo existente entre estructuras que difieren en el anillo heterocíclico, por ejemplo entre un benzooxazol y un indol – ver esquema 13 del documento – entre una piridina y un oxazol, entre benceno y tiofeno, entre 1,2-diazoles como el pirazol y el anillo de pirazol[1,5-a]pirimidina, es decir, ejemplifica la intercambiabilidad existente entre anillos y la amplia evidencia sobre la conservación de la actividad farmacológica.

Estos estudios confirman la regla de la equivalencia biológica entre anillos cuando conservan las propiedades estéricas y polares, aún cuando existan diferencias estructurales entre ellos.

De esta manera, el documento de referencia es una publicación que corrobora y fundamenta las razones técnicas esbozadas por este Despacho durante las etapas de examen previas, por cuanto las publicaciones **D1** y **D2** – que conforman el estado del arte más cercano a la invención – revelan compuestos que presentan equivalencia biológica con las estructuras reivindicadas, toda vez que actúan como inhibidores de la enzima histona deacetilasa, aunque presentan variación en la estructura heterocíclica del extremo izquierdo de la molécula o han eliminado el puente de carbamoilo que se verificaba entre la estructura heterocíclica y el anillo de fenilo, tal y como se demuestra a continuación en el esquema.

Esta situación se corrobora cuando se estudian con detenimiento los ejemplos y realizaciones preferidas de la invención, en particular, el método de síntesis para la obtención de las estructuras 30 a 36 que corresponden a los derivados dobles de carboxamida con anillo heterocíclico de pirimidina que forman parte del sustento descriptivo de la solicitud, razón por la cual, está claro que el mismo solicitante tiene claridad acerca de la equivalencia biológica que existe entre estructuras aún cuando se incluyan dos puentes de carbamoilo entre los anillos de fenilo y la estructura heterocíclica.

Ahora bien, el señor solicitante indica en su memorial de respuesta que no considera viable el hecho de que una persona versada en la materia, al enfrentar el problema de proveer compuestos con actividad inhibidora del ciclo celular, combinara las divulgaciones **D1** y **D2**, toda vez que la publicación **D2** se refiere a derivados de N-fenilbenzamida con actividad antialérgica y antiulcerativa.

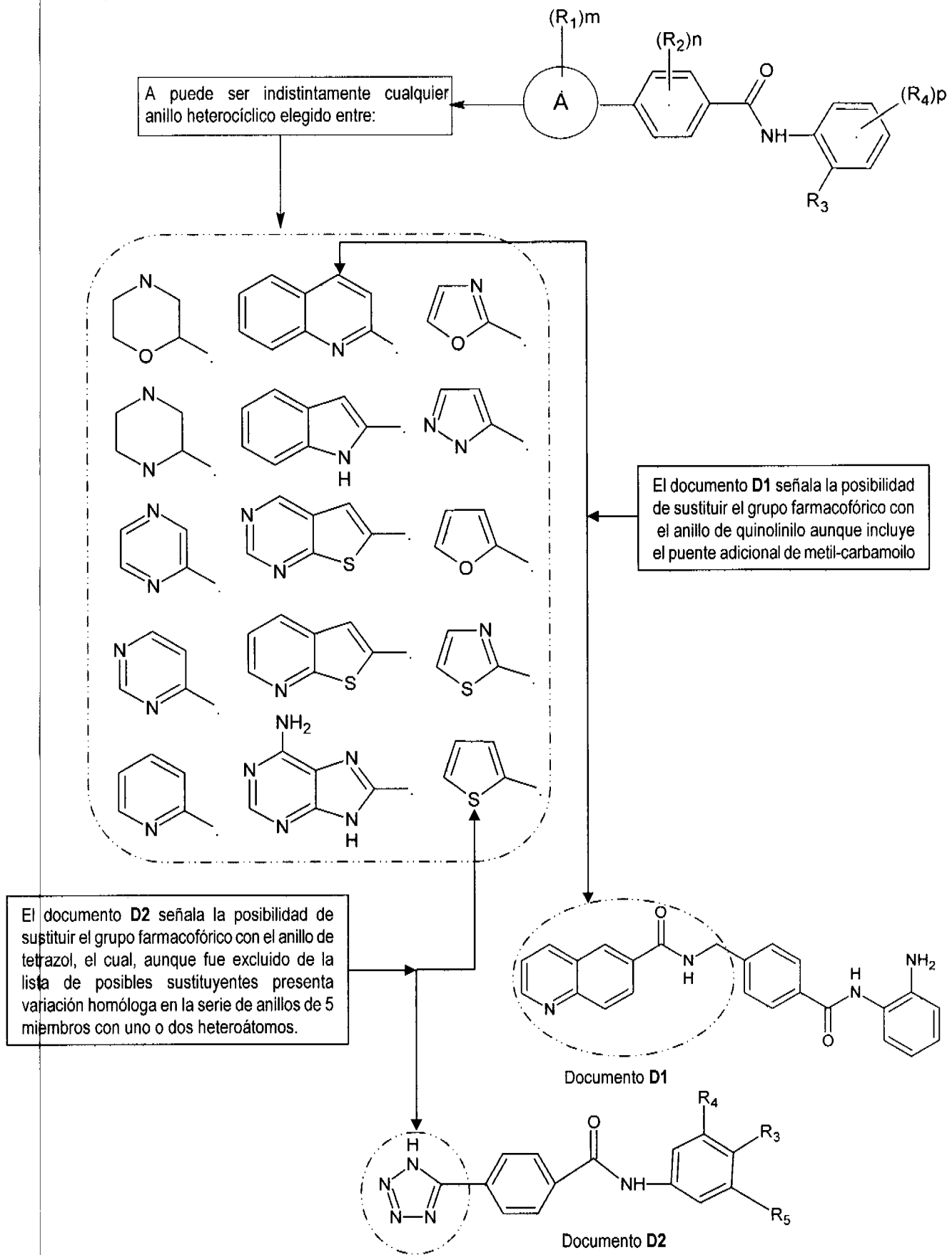
Al respecto es preciso señalar que uno de los dos criterios básicos para la evaluación de actividad inventiva se basa en la evaluación de la relación estructural y el segundo se relaciona con la actividad farmacológica y terapéutica y es precisamente en virtud de la analogía estructural que esta Dependencia considera viable que un técnico versado en la materia estaría en posibilidad de derivar los elementos estructurales que caracterizan la fórmula Markush reivindicada, en virtud de las enseñanzas que en conjunto presentan los documentos **D1** y **D2**, ya que como bien se ha ilustrado la cercanía funcional y química es evidente a los ojos de un conocedor de la materia.

Por otro lado, es claro que el mismo solicitante reconoce que ha encontrado la actividad sobre derivados de N-fenilbenzamida con sustitución heterocíclica independientemente de las características del anillo que sustituya el grupo farmacofórico, y esto incluye sustituciones tipo tetrazol como las reveladas en **D2**, sólo que durante la etapa del trámite administrativo el señor solicitante delimitó el contenido y alcance del radical A de la estructura Markush, aún cuando no existe evidencia técnica que sustente la exclusión arbitraria de otros grupos que pueden llegar a catalogarse dentro del género funcional heterocíclico.

Ahora bien, en virtud de los conocimientos básicos sobre bioisosterismo se ha demostrado que el mismo solicitante incluye indiscriminadamente radicales heterocíclicos de 5 miembros como oxazol, tienilo, furanilo, tiazolilo y pirazinilo, los que constituyen una serie de radicales estructuralmente análogos del anillo de cinco miembros de tetrazol, que corresponde al sustituyente R_1 en la fórmula revelada en **D2**, razón por la cual, el argumento del señor solicitante no tiene asidero técnico, por cuanto es clara la evidencia de bioisosterismo entre series cíclicas homólogas como

las que aquí se reivindican.

Esquema I.



En consecuencia, en razón a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 un experto en la materia se encontraba en capacidad de anticipar alternativas terapéuticas para

la inhibición de la histona deacetilasa con el fin de conseguir un tratamiento adicional para el manejo del cáncer.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones que contempla el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 12 presentes en los folios: 344 a 356 de la solicitud.

Bogotá, D.C., 14/05/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1537	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de septiembre de 2004, bajo el número 04 097165 00000000, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE LA BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB03/01442 del 02 de abril de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 30 de mayo de 2008 y el 29 de abril de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Adicionalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "... para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 12, contenidas en los folios 344 a 356 del expediente en estudio, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

La invención del expediente bajo estudio, se relaciona con derivados de la benzamida o sales farmacéuticamente aceptables, o ésteres hidrolizables *in vivo* o



403

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

unas amidas de los mismos. Los derivados de la benzamida poseen la actividad inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC) y por tanto son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados al cáncer, fibrosis quística, corea de Huntington.

En general, puede señalarse que las histonas rodeadas por 146 pares de bases de ADN forman el nucleosoma, la unidad fundamental de la cromatina y las colas terminales de N de las histonas contienen lisinas que son sitios para la acetilación posterior a la transcripción. Las histonas deacetilasas son enzimas que contienen zinc y catalizan la extracción de los grupos acetilo del terminal ϵ -amino de los residuos de lisina agrupados cerca al terminal amino de las histonas nucleosomales.

A la fecha solo conocen unos pocos inhibidores de HDAC en el estado de la técnica y por lo tanto es necesario identificar otra variedad de compuestos con dicha actividad.

2. No se cumple el artículo 25

El artículo 25 de la Decisión 486 señala que "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

De acuerdo al artículo presente podemos señalar que, la unidad de invención en los casos de las solicitudes que reivindican varios procesos de síntesis para la obtención de una estructura común, se determina en virtud de las enseñanzas del estado del arte, toda vez que entre ellos el único elemento técnico unificador corresponde al producto final obtenido.

Con fundamento en lo anterior, es de anotar que mediante la evaluación *a posteriori* de unidad de invención fue posible concluir que entre los tres procesos no existe un grupo de características comunes o elemento técnico unificador – estructura Markush- que de por sí cumpla con el requisito de altura inventiva.

La tabla (I) incorporada en la valoración del nivel inventivo de la estructura Markush – concepto común entre los procesos – permite demostrar que los elementos estructurales, químicos y funcionales del producto obtenido han sido anticipados por las enseñanzas reveladas en los documentos del estado del arte JP 11302173 (en adelante denominado D1) y US5232937 (en adelante denominado D2).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 3 7 4 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

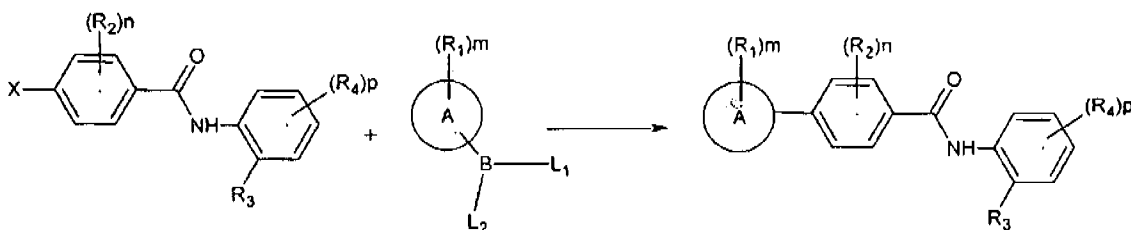
Adicionalmente, cada proceso presenta un conjunto específico de sustancias de partida, cuyas condiciones de reacción resultan disímiles en razón a las características funcionales y químicas de los reactivos, razón por la cual, tampoco es posible considerar su coexistencia en razón a los elementos característicos de la transformación química.

En consecuencia, durante las dos oportunidades jurídicas anteriores, esto es mediante oficio 3164 de 29 de febrero de 2008 y oficio 1088 de 30 de enero de 2009, se requirió al señor solicitante para que modificara su solicitud a fin de que existiera un grupo de invenciones relacionadas entre sí por un mismo concepto común e inventivo. Sin embargo, el solicitante conservó el pliego reivindicatorio contenido en los folios 344 a 356.

Por las razones expuestas se reitera que existen tres invenciones particulares definidas en la cláusula (11), a saber:

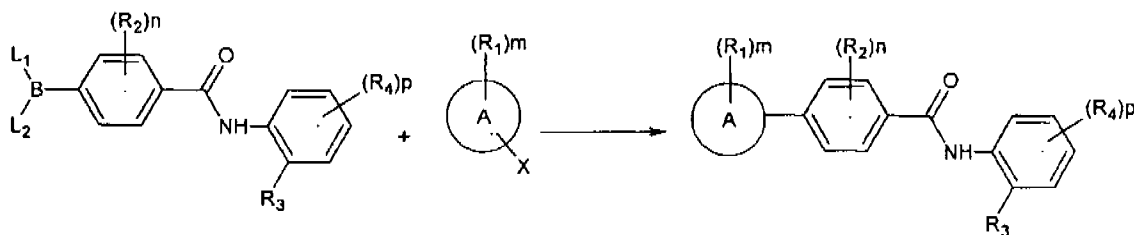
1. La primera derivada de la reacción definida en el literal a):

La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



2. La segunda definida en el literal b):

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

3 3 7 4 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."¹

Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando los documentos encontrados en el estado de la técnica, las reivindicaciones presentadas por el solicitante carecen de nivel inventivo. Es así como, al evaluar los elementos característicos de los compuestos revelados por el estado del arte es posible establecer, las siguientes diferencias técnicas con respecto a la materia reivindicada:

¹ Proceso 192 IP 2005.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

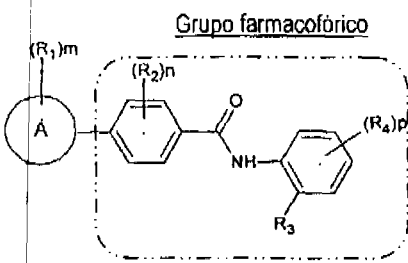
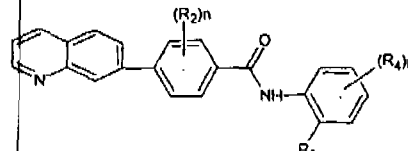
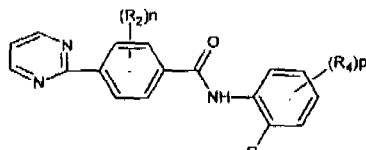
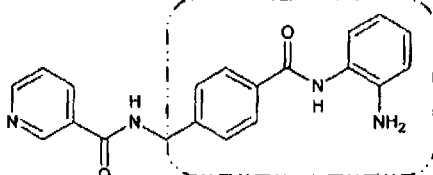
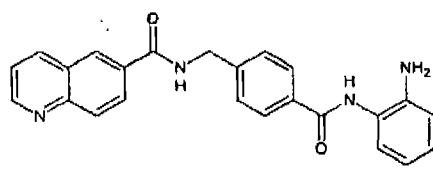
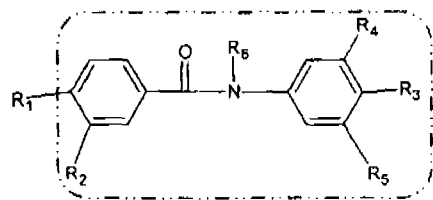
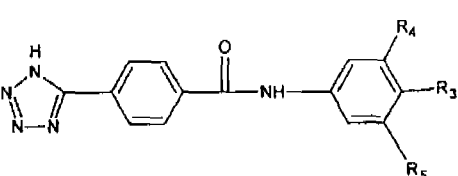
33743

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

Tabla I.

Materia Reivindicada	Antecedente D1	Antecedente D2
Grupo farmacofórico  A es piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, mofolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, tiazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo Es decir, dentro de las modalidades particulares de la invención se encuentran las especies químicas:  Cuando A es quinolinilo  Cuando A es pirimidinilo	El documento D1 revela las siguientes especies químicas:  	El documento D2 presenta la estructura Markush  R₁ es tetrazol-5-il R₃, R₄ y R₅ son H R₆ es H Es decir, al reemplazar R₁ por la connotación señalada se obtienen compuestos con las siguientes características químicas y funcionales: 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

De acuerdo a la tabla anterior, podemos señalar que:

- Con relación al antecedente D1, la diferencia estriba en la incorporación de un segundo puente carbamilo para enlazar el anillo de benzamida con las estructuras de piridina o quinolina.
- Con relación al antecedente D2, la diferencia estriba en que el anillo enlazado a la estructura de benzamida por la posición 3 respecto del grupo carbamilo es de tipo tetrazol-5-il.

Ahora bien, de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existía la necesidad de diseñar derivados de benzamida con actividad inhibidora de la histona deacetilasa, terapéuticamente efectivos frente al tratamiento de estados patológicos asociados al cáncer.

Así las cosas, fue la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer la que motivó la investigación de estructuras derivadas del anillo de benzamida, y al respecto es claro que el antecedente D1 ya había motivado a un técnico medio en la materia a estudiar la actividad de derivados dobles de carboxamida que incluyeran dos anillos de fenilo y estructuras heterocíclicas en el extremo izquierdo; aunque las estructuras del antecedente, se diferencian de la materia objeto de estudio en que presentan un doble puente carboxamido, dichos compuestos presentan la misma actividad terapéutica, situación que permite concluir que se trata de series bioisósteras con capacidad para enlazarse a la enzima histona deacetilasa.

Por otra parte, las diferencias encontradas con el antecedente D1 se subsanan con las enseñanzas reveladas por el estado del arte en el documento D2, que se relacionan con derivados de benzamida con un único puente carboxamido y sustituciones heterocíclicas de tipo tetrazol en el extremo izquierdo de la molécula.

Si bien es cierto, el núcleo de tetrazol no forma parte de la definición que el memorialista indica para el radical A dentro de la estructura de fórmula (I), además éste señala la posibilidad de que A sea un núcleo heterocíclico de cinco miembros como tiofeno, furano u oxazol, razón ésta que le permite concluir a un técnico medio en la materia que las enseñanzas del antecedente resultan válidas para encaminar la investigación de estructuras con actividad sobre la histona deacetilasa, como quiera que los conocimientos básicos sobre relación estructura-actividad, permiten aseverar que incluso series con anillos tipo quinolina y piridina en dicho extremo conservan la actividad farmacológica.

409

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 374 3
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

En general, se ha admitido que los fármacos ejercen sus acciones biológicas como resultado de su interacción con estructuras celulares denominadas receptores, por tal razón resulta evidente que para que dos compuestos se consideren bioequivalentes es preciso que exista la máxima relación de analogía en cuanto a sus propiedades estéricas, polares y químicas, tal como ocurre entre la serie que revela el antecedente D1 y la serie reivindicada por el solicitante.

De acuerdo con los conocimientos básicos sobre equivalencias bioisósteras, en sistemas cíclicos se cumple la regla de equivalencia cuando se sustituye un anillo de fenilo por tiofeno, no obstante se produzca un cambio en el número de átomos que componen el anillo y se consideren no isoelectrónicos. Esta misma situación ocurre con el anillo de piridina y el anillo de tiazol, razón por la cual la serie reivindicada por el solicitante presenta analogía con la serie que revela el antecedente D1, dado que sin importar la presencia de quinolina o piridina en la estructura se conserva la actividad.

Adicionalmente, existe amplia bibliografía y documentos de referencia que señalan la existencia del fenómeno del bioisosterismo como estrategia para el diseño y modificación de estructuras terapéuticamente activas. Por ejemplo, se ha señalado en el documento *"Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design"* que en una serie de estructuras la farmacológicamente activas es posible efectuar variaciones homólogas entre derivados cíclicos y variaciones homólogas entre derivados alifáticos.

El documento de referencia señala el biosisosterismo existente entre estructuras que difieren en el anillo heterocíclico, por ejemplo entre un benzooxazol y un indol – ver esquema 13 del documento – entre una piridina y un oxazol, entre benceno y tiofeno, entre 1,2-diazoles como el pirazol y el anillo de pirazol[1,5-a]pirimidina, es decir, ejemplifica la intercambiabilidad existente entre anillos y la amplia evidencia sobre la conservación de la actividad farmacológica.

Estos estudios confirman la regla de la equivalencia biológica entre anillos cuando conservan las propiedades estéricas y polares, aún cuando existan diferencias estructurales entre ellos.

De esta manera, el documento de referencia es una publicación que corrobora y fundamenta las razones técnicas esbozadas por este Despacho durante las etapas de examen previas, por cuanto las publicaciones D1 y D2 – que conforman el estado del arte más cercano a la invención – revelan compuestos que presentan equivalencia biológica con las estructuras reivindicadas, toda vez que actúan como inhibidores de la enzima histona deacetilasa, aunque presentan variación en la estructura heterocíclica del extremo izquierdo de la molécula o han eliminado el

410

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

puente de carbamoilo que se verificaba entre la estructura heterocíclica y el anillo de fenilo, tal y como se demuestra a continuación en el esquema.

Así mismo, esta situación se corrobora cuando se estudian con detenimiento los ejemplos y realizaciones preferidas de la invención, en particular, el método de síntesis para la obtención de las estructuras 30 a 36 que corresponden a los derivados dobles de carboxamida con anillo heterocíclico de pirimidina que forman parte del sustento descriptivo de la solicitud, razón por la cual, está claro que el mismo solicitante tiene claridad acerca de la equivalencia biológica que existe entre estructuras aún cuando se incluyan dos puentes de carbamoilo entre los anillos de fenilo y la estructura heterocíclica.

Dado lo anterior, la propuesta de la solicitud no representa un avance tecnológico o un salto cualitativo sobre el estado de la técnica, razón por la cual no puede acceder al privilegio solicitado.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante.

El solicitante afirma que: *"(...) hay claras diferencias adicionales que existen entre D2 y las reivindicaciones de la presente solicitud (sic). Por ejemplo, las reivindicaciones en estudio requieren la presencia de un grupo R^3 (el cual puede ser amino o hidroxil) en el anillo de fenilo en la posición adyacente a donde se adjunta el nitrógeno del grupo carbamoilo. Esta característica no se encuentra divulgada en D2, por lo tanto, la persona versada en el arte que aplicara las enseñanzas de dicho documento, se sentiría motivada a utilizar un anillo fenilo sin sustitución en la posición adyacente a donde se adjunta el nitrógeno del grupo carbamoilo y en consecuencia, daría como resultado compuestos diferentes a los de la presente invención".*

Frente al anterior argumento, es preciso aclarar que en el documento D2 se precisa la existencia de un anillo de fenilo que sustituye el nitrógeno de la estructura benzamida con sustituyentes adicionales tipo R_3 , R_4 y R_5 , cuyas connotaciones funcionales y químicas oscilan entre hidrógeno, hidroxil, metoxil, o un grupo tetrazol.

Por su parte, el solicitante reclama protección para el grupo farmacofórico de la fenil benzamida en el que el anillo de fenilo se encuentra sustituido por los grupos R^3 – cuyas connotaciones químicas son amino o hidroxil – y $(R^4)_p$ que no necesariamente se presenta toda vez que $p = 0, 1$ ó 2 ; sin embargo, cuando se presenta puede ser halo, nitro, hidroxil, acoxi C_{1-3} , entre otras.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 3 7 4 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

De esta manera, es claro que la materia reivindicada coincide con las enseñanzas reveladas por el estado del arte en D2, toda vez que este anillo de fenilo puede tener sustituciones tipo hidroxil y acoxi C₁₋₃, es decir, las mismas que revela D2 cuando indica que R₃, R₄ y R₅ puede ser hidroxil o metoxil.

Ahora bien, aunque la publicación D2 no señala la presencia de grupos amino sobre el anillo de fenilo, dicha diferencia se precisa subsanada cuando se analiza con detenimiento las enseñanzas del documento D1, en el que claramente se establece la existencia de grupos amino sobre el anillo de fenilo para formar la benzamida con el anillo de anilina (NH₂-φ) (ver las estructuras reveladas por D1 en la tabla del folio 359).

Con relación a la existencia del anillo de tetrazol-5-il el solicitante señala que: *"Una vez revisada la reivindicación 1 del documento D2, se puede observar que el anillo tetrazol-5-il referido por el señor Examinador, representa un valor particular de una lista de posibles opciones para R1, siendo los otros valores ciano, nitro, halógeno, hidroxil, alquil C1-4 o metoxil. Cabe resaltar que tetrazol-5-il es la única estructura de anillo divulgada en esta lista y de ahí que D2 claramente enseña que si R1 es una estructura de anillo, entonces es esencial que sea un anillo de tetrazolil y además que sea un anillo tetrazol-5-il. No habría razón para que la persona versada en arte (sic), teniendo alguna expectativa razonable de éxito, creyera que fuera posible reemplazar el tetrazol-5-il con otros anillos. Adicionalmente, para llegar a los compuestos de la presente invención, la persona versada necesitaría además hacer otras selecciones a partir de grupos variables de la divulgación genérica de D2. Por ejemplo, R₅ tendría que ser hidrógeno, R₃ hidrógeno y R₂ también hidrógeno."*

Respecto a este argumento, es preciso aclarar que no se afectó el nivel inventivo con fundamento exclusivo en las enseñanzas del documento D2; toda vez que la objeción de nivel inventivo formulada en el segundo examen técnico fue efectuada con fundamento en las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D1 y D2 y evidentemente con base en las similitudes estructurales entre los compuestos reivindicados y los divulgados en los antecedentes técnicos antes mencionados.

Es importante destacar, que en el documento D2 no sólo se contempla la connotación heterocíclica tipo tetrazol-5-il para el radical R₁ sobre el grupo benzamido, sino que existen otra clase de connotaciones particulares para este radical, como es el caso de los grupos alifáticos alquilo C₁₋₄, o de radicales funcionalmente diversos como ciano, nitro, halógeno o hidroxil.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

Así las cosas, este Despacho no desconoce la presencia de otra clase de radicales sobre el anillo de benceno del farmacóforo fenil-benzamida con estructura química diferente del núcleo heterocíclico, como tampoco desconoce que en efecto, el solicitante al sustentar la materia reivindicada incorpora dentro de la memoria descriptiva ejemplos que incluyen radicales alquílicos sobre el anillo de benceno, tal como se presenta en la ilustración 5 del ejemplo 23 del folio 115.

Por tal motivo, no es técnicamente dable argumentar que los radicales -CN, -NO₂, -Halo y alquilo C₁₋₄ constituyen la diferencia fundamental entre el estado del arte revelado en D2 y la materia reivindicada, por cuanto en la misma memoria descriptiva presentada por el interesado se incluyen sustituciones alquílicas sobre el farmacóforo, en especial sobre el anillo de benceno del complejo benzamido y sobre las mismas también se predica la actividad inhibidora de la enzima histona deacetilasa. Y por otra parte, el sustento descriptivo de la solicitud no señala que la actividad de la estructura anular tan compleja que presenta el pliego reivindicatorio varía en su actividad farmacológica si al grupo benzamido se le incluye un grupo CN, NO₂ o halo en contraposición a un grupo alquilo o heterocíclico.

Así las cosas, no existe fundamento técnico relacionado con ensayos de actividad que demuestren cómo estas diferencias técnicas secundarias con respecto a D2 constituyen un indicador de actividad inesperada o sorprendente frente al conjunto de elementos técnicos que revelan los dos antecedentes D1 y D2.

En consecuencia, el antecedente D2 no sólo forma parte del estado del arte más cercano a la materia reclamada en virtud de los elementos funcionales y estructurales de la fórmula Markush, sino que allana el camino para identificar otra clase de actividad farmacológica relacionada con el grupo farmacofórico en comento, actividad que se confirma cuando se analizan en su conjunto las enseñanzas reveladas en el documento D1 para grupos estructurales similares a los revelados por D2 y evidentemente a los reivindicados por el señor solicitante.

Ahora bien, solicitante señala en su memorial de respuesta, que no considera viable el hecho de que una persona versada en la materia, al enfrentar el problema de proveer compuestos con actividad inhibidora del ciclo celular, combinara las divulgaciones D1 y D2, toda vez que la publicación D2 se refiere a derivados de N-fenilbenzamida con actividad antialérgica y antiulcerativa.

Al respecto es preciso señalar que uno de los dos criterios básicos para la evaluación de actividad inventiva se basa en la evaluación de la relación estructural y el segundo se relaciona con la actividad farmacológica y terapéutica y es precisamente en virtud de la analogía estructural que este Despacho considera

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

viable que un técnico versado en la materia estaría en posibilidad de derivar los elementos estructurales que caracterizan la fórmula Markush reivindicada, en virtud de las enseñanzas que en conjunto presentan los documentos D1 y D2, ya que como bien se ha ilustrado la cercanía funcional y química es evidente a los ojos de un conocedor de la materia.

Por otro lado, es claro que el mismo solicitante reconoce que ha encontrado la actividad sobre derivados de N-fenilbenzamida con sustitución heterocíclica independientemente de las características del anillo que sustituya el grupo farmacofórico, y esto incluye sustituciones tipo tetrazol como las reveladas en D2, sólo que durante la etapa del trámite administrativo el solicitante delimitó el contenido y alcance del radical A de la estructura Markush, aún cuando no existe evidencia técnica que sustente la exclusión arbitraria de otros grupos que pueden llegar a catalogarse dentro del género funcional heterocíclico.

Ahora bien, en virtud de los conocimientos básicos sobre bioisosterismo se ha demostrado que el mismo solicitante incluye indiscriminadamente radicales heterocíclicos de 5 miembros como oxazol, tienilo, furanilo, tiazolilo y pirazinilo, los que constituyen una serie de radicales estructuralmente análogos del anillo de cinco miembros de tetrazol, que corresponde al sustituyente R₁ en la fórmula revelada en D2, razón por la cual, el argumento del solicitante no tiene asidero técnico, por cuanto es clara la evidencia de bioisosterismo entre series cíclicas homólogas como las que aquí se reivindican.

En consecuencia, en razón de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, un técnico medio en la materia se encontraba en capacidad de anticipar alternativas terapéuticas para la inhibición de la histona deacetilasa, con el fin de conseguir un tratamiento adicional para el manejo del cáncer.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones que contempla el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS DE LA BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Juan Pablo Cadena

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 33743

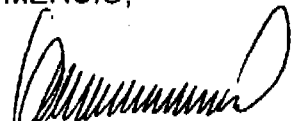
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04- 97165

Sarmiento, en su calidad de apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE 3 JUL. 2009
Dada en Bogotá D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 N° 71 – 21, Torre B, Piso 4
Bogotá D.C.
202069

