

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 12-71019- -5                                 | FECHA: 2014-03-07 19:21:13                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 15                                 |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto:        Radicación:        12-71019- -5  
                 Trámite:                11  
                 Evento:               378  
                 Actuación:              519  
                 Oficio:                        3090  
                 Folios:                      15

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2010/055035 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 02/11/2010        |            |   |                               |  |

1. Documentos estudiados

|                   |                           |                   |
|-------------------|---------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicación 12-71019-00000 | 02/Mayo/2012      |
| Reivindicaciones: | Radicación 12-71019-00000 | 02/Mayo/2012      |
|                   | Radicación 12-71019-00001 | 07/Mayo/2012      |
| Prioridades:      | EP 09290831.8             | 02/Noviembre/2009 |
|                   | US 61/319619              | 31/Marzo/2010     |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

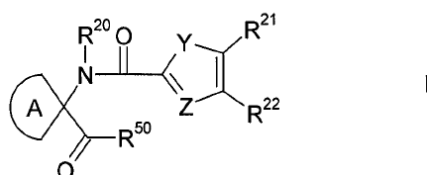
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales, por tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10.

Título de la solicitud: “Derivados de ácido carboxílico cíclico sustituidos con acilamino y su uso como productos farmacéuticos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar fármacos inhibidores de Edg-2 útiles en el tratamiento de enfermedades tales como

aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de la fórmula (I) con actividad antagonista de LPA, especialmente Edg-2 útiles para el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/085, C07D 213/16 // 305/04

#### 4. De la solicitud de patente

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

El capítulo reivindicatorio no es claro toda vez que el anillo A y el anillo del radical R24 se define por categorías de anillos carbocíclicos o heterocíclicos. Se sugiere a la solicitante definir el anillo A empleando el nombre común de cada una de las modalidades que están debidamente sustentada.

La reivindicación 9 no es clara toda vez que no define un procedimiento de síntesis pero no define las condiciones de reacción, ni los catalizadores, entre otros. Se sugiere a la solicitante incorporar dichas características para el proceso de síntesis.

La reivindicación 9 no es clara toda vez que no define las los grupos funcionales precursores y protegidos de los reactivos del proceso de síntesis. Se sugiere a la solicitante definir los grupos que corresponden a cada uno de dichos radicales.

#### 5. Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla toda vez que no se incorporan ejemplos que muestren la síntesis y/o actividad biológica de modalidades de compuestos de fórmula (I):

- donde el anillo A es un anillo de 3 o 9 a 12 miembros;
- donde el anillo A es un grupo carbocíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de N, N(R°), S(O) o S(O)2;
- donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones que incorpora dos miembros elegidos de O y S;
- donde el anillo A es un grupo bicíclico o espirociclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de N, N(R°), S, S(O) o S(O)2;
- donde el grupo Y se selecciona de NR10, S, O, N=C(R14), C(R15)=N y el grupo Z es N.
- donde el grupo Y se selecciona de S, O, N=C(R14), C(R15)=N y el grupo Z es C(R16).
- donde el radical R23 es una cadena que incorpora 1 o 2 miembros seleccionados de N(R25), S, S(O), S(O)2.

- donde R24 es un anillo monocíclico o bicíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de N, NR32, S, S(O) y S(O)2.
- donde R50 es R52-N(R53)-.

## 6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 38 grupos inventivos, sin perjuicio que la Solicitante establezca grupos inventivos adicionales.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones.

2°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de oxígeno como heteroátomo.

3°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de azufre como heteroátomo.

4°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico que incorpora un miembro elegido de N, N(R°).

5°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico que incorpora dos miembros elegidos de N y N(R°).

6°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico que incorpora un miembro elegido de S(O) o S(O)2.

7°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico que incorpora dos miembros elegidos de S(O) o S(O)2.

8°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico que incorpora dos miembros elegidos de O y S como heteroátomos.

9°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo bicíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de N, N(R°).

10°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo espirocíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de N, N(R°).

11°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo bicíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de S, S(O) o S(O)2.

12°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo espirocíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de S, S(O) o S(O)2.

13°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo bicíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de O.

14°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo espirocíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de O.

15°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de N(R10) y el grupo Z es N.

16°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de S y el grupo Z es N.

17°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de O y el grupo Z es N.

18°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de N=C(R14) y el grupo Z es N.

19°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de C(R15)=N y el grupo Z es N.

20°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de C(R12)=C(R13) y el grupo Z es C(R16).

21°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de N(R10) y el grupo Z es C(R16).

22°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de S y el grupo Z es C(R16).

23°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de O y el grupo Z es C(R16).

24°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de N=C(R14) y el grupo Z es C(R16).

25°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de C(R15)=N y el grupo Z es C(R16).

26°. Compuestos de fórmula (I) donde el radical R23 es una cadena que incorpora 1 o 2 miembros seleccionados de N(R25).

27°. Compuestos de fórmula (I) donde el radical R23 es una cadena que incorpora 1 o 2 miembros seleccionados de S, S(O), S(O2).

28°. Compuestos de fórmula (I) donde el radical R23 es una cadena que incorpora 1 o 2 miembros seleccionados de oxígeno.

29°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es un anillo monocíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de N, NR32.

30°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo monocíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de S, S(O) yS(O2).

31°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo monocíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de oxígeno.

32°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo carbocíclico.

33°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo bicíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de N, NR32.

34°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo bicíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de S, S(O) yS(O2).

35°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo bicíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de oxígeno.

36°. Compuestos de fórmula (I) donde R50 es OH.

37°. Compuestos de fórmula (I) donde R50 es R52-N(R53)-.

38° Proceso para obtener compuestos de fórmula (I)

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

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

Asimismo, se reitera a la Solicitante que los únicos grupos inventivos que presentan sustento en el capítulo descriptivo son:

1°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones.

2°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de oxígeno como heteroatomo.

3°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de azufre como heteroatomo.

13°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo bicíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de O.

14°. Compuestos de fórmula (I) donde el anillo A es un grupo espirocíclico que incorpora uno o dos miembros elegidos de O.

19°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de C(R15)=N y el grupo Z es N.

20°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de C(R12)=C(R13) y el grupo Z es C(R16).

21°. Compuestos de fórmula (I) donde el grupo Y se selecciona de N(R10) y el grupo Z es C(R16).

28°. Compuestos de fórmula (I) donde el radical R23 es una cadena que incorpora 1 o 2 miembros seleccionados de oxígeno.

32°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo carbocíclico.

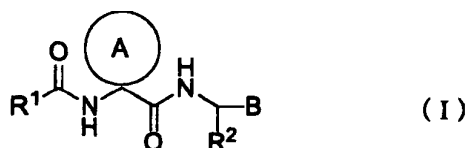
33°. Compuestos de fórmula (I) donde R24 es una anillo bicíclico que contiene miembros heteroaromáticos seleccionados de N, NR32.

## 7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de la solicitud de prioridad: noviembre 2 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

| Ítem | Documento    | Título                                                            | Fecha de Publicación |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | EP1972615    | "Cycloalkanecarboxamide derivative and method for producing same" | 24/Septiembre/2008   |
| D2   | WO2008000409 | "New CXCR2 inhibitors"                                            | 03/Enero/2008        |

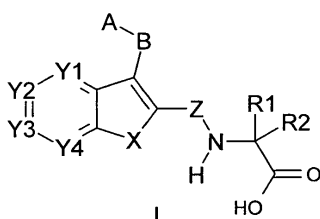
El documento D1<sup>1</sup> divulga derivados cicloalcano carboxamida de fórmula (I) con actividad inhibora de la catepsina K (Pág. 3, líneas 16 a 46).



El documento D2<sup>2</sup> divulga compuestos de fórmula (I) como inhibidores de los receptores de quimiocinas CXCR2 (resumen), útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como arterosclerosis, EPOC, asma, artritis reumatoide, entre otras (Pág. 99, líneas 20 a 31). Asimismo, enseña composiciones que incluyen los compuestos de fórmula (I) (Pág. 100, líneas 14 a 31).

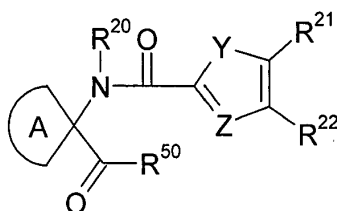
1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1972615A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080924&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1972615A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080924&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20080103&CC=WO&NR=2008000409A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080103&CC=WO&NR=2008000409A1&KC=A1)



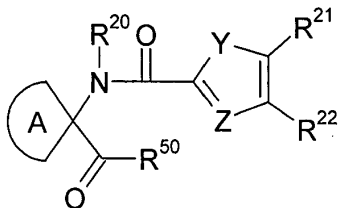
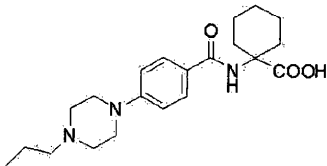
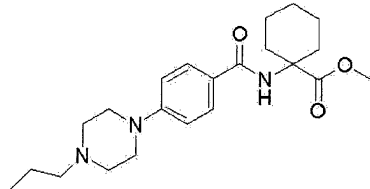
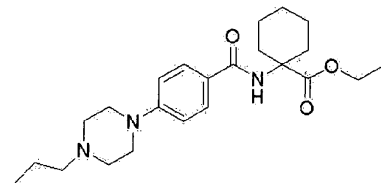
**Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)**  
**Novedad (Art 16 D 486)**  
**Primer grupo inventivo**  
**Reivindicación 1**

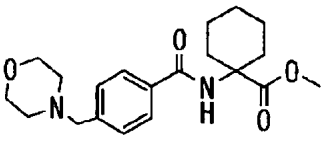
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)



Donde A es un grupo carbocíclico de 6 eslabones, R50 es R51-O- donde R51 es H o alquilo C1-6; Y es C(R12)=C(R13), Z es C(R16) donde uno de R21 y R22 es -R23-R24 y R23 es un enlace directo o una cadena de 1 a 5 miembros y R24 es un anillo mono o bicíclico de 3 a 10 miembros y contiene 0, 1 o 2 miembros seleccionados de N, N(R32), O, S, S(O) y S(O2) y el anillo esta opcionalmente sustituido por un alquilo C1-6, alquenilo C1-6; el otro de R21 y R22 es H.

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

| Características esenciales                                                                                  | D1                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula  | Un compuesto de fórmula 125  |
|                                                                                                             | Un compuesto de fórmula 128  |
|                                                                                                             | Un compuesto de fórmula 129  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Un compuesto de fórmula 197<br><br>(Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48).                           |
| Donde A es un grupo carbocíclico de 6 eslabones.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Corresponde a un grupo carbocíclico de 6 carbonos                                                                                                                                                                  |
| R50 es R51-O- donde R51 es H o alquilo C1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Corresponde a -OH, -OCH3, -OCH2CH3                                                                                                                                                                                 |
| Y es C(R12)=C(R13)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Corresponde a un grupo aromático de 6 miembros sustituido por una cadena de 1 miembro con un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 2 miembros seleccionados de N y O y está sustituido por un alquilo C3 |
| Z es C(R16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                    |
| Uno de R21 y R22 es -R23-R24<br>Donde R23 es un enlace directo o una cadena de 1 a 5 miembros y R24 es un anillo mono o bicíclico de 3 a 10 miembros y contiene 0, 1 o 2 miembros seleccionados de N, N(R32), O, S, S(O) y S(O2) y el anillo esta opcionalmente sustituido por un alquilo C1-6, alqueno C1-6; el otro de R21 y R22 es H |                                                                                                                                                                                                                    |

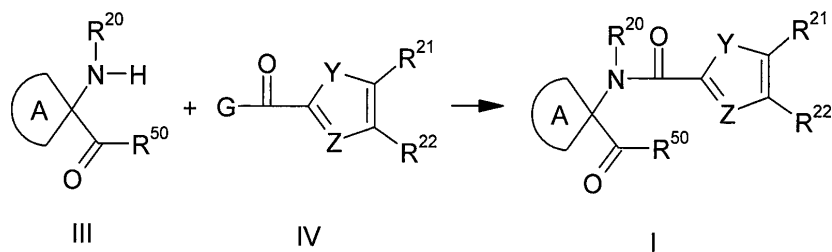
Las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 1 donde A es un grupo carbocíclico de 6 eslabones, R50 es R51-O- donde R51 es H o alquilo C1-6; Y es C(R12)=C(R13), Z es C(R16) donde uno de R21 y R22 es -R23-R24 y R23 es un enlace directo o una cadena de 1 a 5 miembros y R24 es un anillo mono o bicíclico de 3 a 10 miembros y contiene 0, 1 o 2 miembros seleccionados de N, N(R32), O, S, S(O) y S(O2) y el anillo esta opcionalmente sustituido por un alquilo C1-6, alqueno C1-6; el otro de R21 y R22 es H, habrían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña los compuestos de fórmula 125, 128, 129 y 197 (Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1, toda vez que los compuestos de fórmula 125, 128, 129 y 197 (Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48) corresponden a los compuestos de formula (I) de la reivindicación 1.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 7 no reivindican elementos esenciales que hagan novedosos los compuestos de formula (I), dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el citado requisito.

### Reivindicación 9

La reivindicación 9 consiste en un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV



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

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                              | D1                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV</p> <p style="text-align: center;">III                      IV                      I</p> | <p>Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV (Pág. 9, línea 1 a Pág. 10, línea 4).</p> |
| Donde G representa OH, alquil(C1-4)-O ó halógeno.                                                                                                                                                                                                       | Donde X representa un grupo OH o un grupo saliente                                                                                                                                                      |

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un proceso para la síntesis de los compuestos de fórmula 125, 128, 129 y 197 (Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IV (Pág. 9, línea 1 a Pág. 10, línea 4).

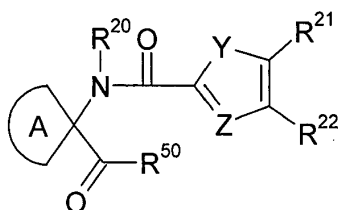
En consecuencia, la reivindicación 9 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

## Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

### Primer grupo inventivo

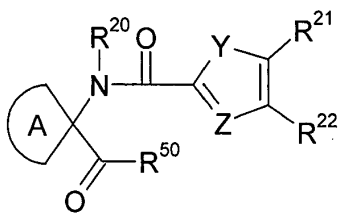
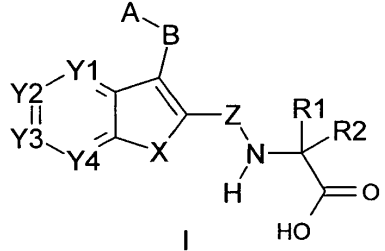
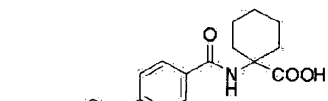
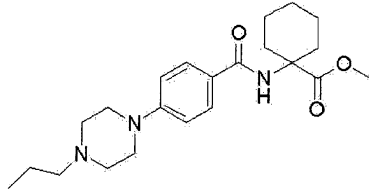
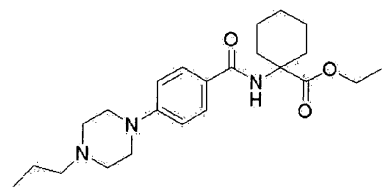
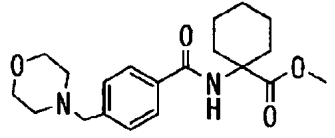
#### Reivindicación 1

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)



Donde A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones, un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de oxígeno o azufre, un grupo bicíclico que incorpora cero,

uno o dos miembros elegidos de O. R50 es R51-O- donde R51 es H. Y es N(R10), S, O, C(R12)=C(R13), N=C(R14), C(R15)=N; Z es N y C(R16) y uno de R21 y R22 es -R23-R24, donde R23 es un enlace directo o una cadena de 1 a 5 miembros y R24 es un anillo mono o biciclico de 3 a 10 miembros y contiene 0, 1 o 2 miembros seleccionados de N, N(R32), O, S, S(O) y S(O2) y el anillo esta opcionalmente sustituido por un alquilo C1-6, alquenilo C1-6; el otro es H.

| Características esenciales                                                                                                                                                                               | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                  | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula                                                                                                | Un compuesto  <p>Z es C=O</p> <p>(Pág. 161, reivindicaciones)</p>                                                                                                                                 | Un compuesto de fórmula 125  <p>Un compuesto de fórmula 128</p>  <p>Un compuesto de fórmula 129</p>  <p>Un compuesto de fórmula 197</p>  <p>(Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48).</p> |
| Donde A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones, un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de oxígeno o azufre, un grupo bicíclico que incorpora cero, uno o dos miembros elegidos de O. | R2 es alquilo, fenil, heteroaril de 5 o 6 miembros, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones o R1R2 forman juntos con el carbono al que están unidos un anillo de 3 a 6 miembros donde un átomo puede ser reemplazado por O, NR57 o S(O)w, que puede ser condensado con fenilo o heteroarilo | Corresponde a un grupo carbocíclico de 6 carbonos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| R50 es R51-O- donde R51 es H                                                                                                                                                                             | Corresponde a -OH                                                                                                                                                                                                                                                                   | Corresponde a -OH, -OCH3, -OCH2CH3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Y es N(R10), S, O, C(R12)=C(R13), N=C(R14),                                                                                                                                                              | Corresponde a un anillo biciclico con 0 a 3 heteroátomos donde                                                                                                                                                                                                                      | Corresponde a un grupo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C(R15)=N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | X es seleccionado de<br>CR3=CR4, CR5=N, N=CR6,<br>NR7 o S y Y1, Y2, Y3, Y4 son<br>CR8 o N con la condición que al<br>menos dos de Y1 a Y4 sean<br>CR8 | aromático de 6 miembros<br>sustituido por una cadena de 1<br>miembro con un anillo<br>heterocíclico de 6 miembros que<br>contiene 2 miembros<br>seleccionados de N y O y está<br>sustituido por un alquilo C3 |
| Z es N y C(R16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                               |
| Uno de R21 y R22 es –R23-R24<br>Donde R23 es un enlace directo<br>o una cadena de 1 a 5<br>miembros y R24 es un anillo<br>mono o bicíclico de 3 a 10<br>miembros y contiene 0, 1 o 2<br>miembros seleccionados de N,<br>N(R32), O, S, S(O) y S(O2) y el<br>anillo esta opcionalmente<br>sustituido por un alquilo C1-6,<br>alquienilo C1-6; el otro es H |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                               |

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuesto de fórmula (I) donde Z es C=O, R2 es alquilo, fenil, heteroaril de 5 o 6 miembros, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones ó R1R2 forman juntos con el carbono al que están unidos un anillo de 3 a 6 miembros donde un átomo puede ser reemplazado por O, NR57 o S(O)w, que puede ser condensado con fenilo o heteroarilo. Donde el sustituyente aromático corresponde a un anillo bicíclico con 0 a 3 heteroátomos, X es seleccionado de CR3=CR4, CR5=N, N=CR6, NR7 o S y Y1, Y2, Y3, Y4 son CR8 o N con la condición que al menos dos de Y1 a Y4 sean CR8 (Pág. 161, reivindicaciones).

Por otra parte, el documento D1 divulga los compuestos de fórmula 125, 128, 129 y 197 (Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de fórmula (I) de D2 consiste en que D2 incorpora un anillo bicíclico (carbocíclico o heterocíclico) como C-sustituyente de la carboxamida.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que D1 únicamente divulga un grupo carbocíclico de 6 carbonos como N-sustituyente del grupo carboxamida mientras que en la solicitud el grupo A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones, un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de oxígeno o azufre, un grupo bicíclico que incorpora cero, uno o dos miembros elegidos de O.

El efecto que logra el incorporar un grupo aromático monocíclico como sustituyente de la carboxamida es obtener fármacos inhibidores de Edg-2 útiles en el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D2 modificando un grupo aromático bicíclico como sustituyente de la carboxamida por un grupo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido divulgado en D1, para obtener compuestos con potente actividad inflamatoria como lo enseña D1 (Tabla 1, Pág. 126) útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como arterosclerosis, EPOC, asma, artritis reumatoide, entre otras, como lo enseña D2 (Pág. 99, líneas 20 a 31).

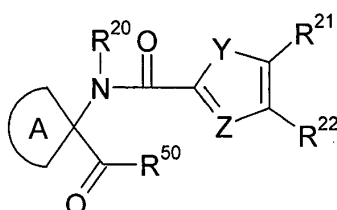
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la motivación razonable para modificar un grupo aromático biciclico como sustituyente de la carboxamida en los compuestos de fórmula (I) de D2 útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como arterosclerosis, EPOC, asma, artritis reumatoide, entre otras, como lo enseña D2 (Pág. 99, líneas 20 a 31) por un grupo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido divulgado en D1, que presentan mayor actividad inhibidora sobre la catepsina K, es decir, potente actividad inflamatoria (Tabla 1, Pág. 126), para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

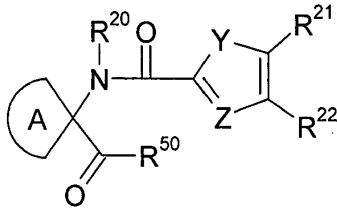
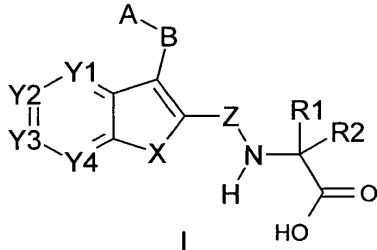
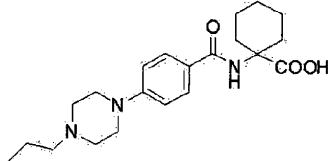
En conclusión, la reivindicación 1 donde A es un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones, un grupo carbocíclico de 4 a 7 eslabones con un átomo de oxígeno o azufre, un grupo bicíclico que incorpora cero, uno o dos miembros elegidos de O, R50 es R51-O- donde R51 es H. Y es N(R10), S, O, C(R12)=C(R13), N=C(R14), C(R15)=N; Z es N y C(R16) y uno de R21 y R22 es -R23-R24, donde R23 es un enlace directo o una cadena de 1 a 5 miembros y R24 es un anillo mono o biciclico de 3 a 10 miembros y contiene O, 1 o 2 miembros seleccionados de N, N(R32), O, S, S(O) y S(O2) y el anillo esta opcionalmente sustituido por un alquilo C1-6, alquenilo C1-6; el otro es H, no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

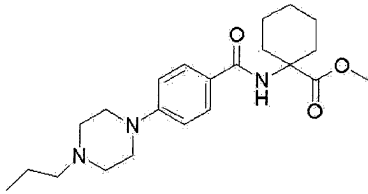
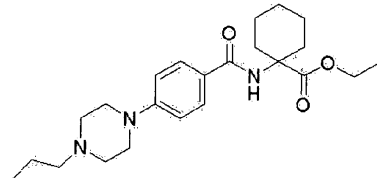
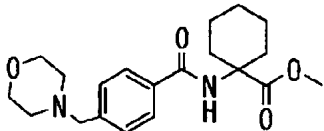
Puesto que las reivindicaciones 2 a 7 no reivindican elementos esenciales que hagan inventivos los compuestos de formula (I), dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el citado requisito.

### Reivindicación 10

La reivindicación 10 consiste en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



| Características esenciales                                                                                                                                                                           | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D1                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.<br> | Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como arterosclerosis, EPOC, asma, artritis reumatoide, entre otras (Pág. 99, líneas 20 a 31) que comprende un compuesto<br> | Una composición de un compuesto de fórmula 125<br><br>Un compuesto de fórmula 128 |

|  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | (Pág. 161, reivindicaciones) |  <p>Un compuesto de fórmula 129</p>  <p>Un compuesto de fórmula 197</p>  <p>(Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48).</p> |
|--|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuesto de fórmula (I) donde Z es C=O, R2 es alquilo, fenil, heteroaril de 5 o 6 miembros, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones ó R1R2 forman juntos con el carbono al que están unidos un anillo de 3 a 6 miembros donde un átomo puede ser reemplazado por O, NR57 o S(O)w, que puede ser condensado con fenilo o heteroarilo. Donde el sustituyente aromático corresponde a un anillo bicíclico con 0 a 3 heteroátomos, X es seleccionado de CR3=CR4, CR5=N, N=CR6, NR7 o S y Y1, Y2, Y3, Y4 son CR8 o N con la condición que al menos dos de Y1 a Y4 sean CR8 (Pág. 161, reivindicaciones) y composiciones que incluyen los compuestos de fórmula (I) (Pág. 100, líneas 14 a 31).

Por otra parte, el documento D2 divulga los compuestos de fórmula 125, 128, 129 y 197 (Pág. 40, línea 66 a Pág. 68, línea 28 y Pág. 101, líneas 28 a 48).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que D1 incorpora en los compuestos de fórmula (I) un anillo bicíclico (carbocíclico o heterocíclico) como C-sustituyente de la carboxamida.

El efecto que logra el incorporar un grupo aromático monocíclico como sustituyente de la carboxamida en el activo de la composición es obtener una composición inhibidora de Edg-2 útil en el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos activos de fórmula (I) divulgados en la composición de D2 modificando un grupo aromático bicíclico como sustituyente de la carboxamida por un grupo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido

divulgado en D1, para obtener compuestos con potente actividad inflamatoria como lo enseña D1 (Tabla 1, Pág. 126) útiles en la formulación de composiciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como arterosclerosis, EPOC, asma, artritis reumatoide, entre otras, como lo enseña D2 (Pág. 99, líneas 20 a 31).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la motivación razonable para modificar un grupo aromático biciclico como sustituyente de la carboxamida en los compuestos de fórmula (I) de D2 empleados en composiciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas tales como arterosclerosis, EPOC, asma, artritis reumatoide, entre otras, como lo enseña D2 (Pág. 99, líneas 20 a 31) por un grupo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido divulgado en D1, que presentan mayor actividad inhibidora sobre la catepsina K, es decir, potente actividad inflamatoria (Tabla 1, Pág. 126), para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 10 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

## 8. Conclusión

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

| Item | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta       |
|------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| D1   | EP1972615    | 1 a 7 y 9<br>1 a 7 y 10    | Novedad<br>Nivel inventivo |
| D2   | WO2008000409 | 1 a 7                      | Nivel inventivo            |

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

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-03-11

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez