

## JOSE LLORED CAMACHO &amp; CO.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

Re: P1.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención  
en Fase Nacional PCT para "**PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y**  
**SU USO COMO FARMACEUTICOS**".-Clase **A61K 31/445**.-  
Expediente número **06-128.791**.-

1. Me refiero a mi memorial de Junio 16 de 2008.
2. Dando alcance a-mi memorial arriba mencionado, anexo me permito presentar recibos Nos. 08-48.367, 08-48.368, 08-50.664, 08-50.665, 08-50.666 y 08-50.667, cuyo valor cubre el excedente de la tasa relativa al examen de patentabilidad de esta invención, dado que debido a un error involuntario, se canceló dicha tasa, estando dentro del término para ello, considerando que la presente solicitud entraba a Fase Nacional ante este despacho bajo el Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y no bajo el **Capítulo I** del mismo, como en efecto lo hace.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 48,367  
FECHA : JUNIO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2756061  | 17/06/2008 | 1,182,200.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES  | 103,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 103,000.00  |

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

299 ~~298~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 48,368.  
FECHA : JUNIO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE         | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| ILLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2756081  | 17/06/2008 | 1,182,200.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 103,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 103,000.00  |

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

300 299

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 50,664  
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE         | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LLORED A Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 99234    | 24/06/2008 | 1,229,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CAUSE | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO                     |
|-------|-------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS |
|       |             |                                | TOTAL : \$ 1,000.00                |

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

301 

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 50,665  
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 99234    | 24/06/2008 | 1,229,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CONCEPTO                                                                        | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1,000.00       |
| TOTAL :                                                                         | \$ 1,000.00    |

SON: MIL PESOS



RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

302-201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 50,666  
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 99234    | 24/06/2008 | 1,229,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|      |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1,000.00       |
|      |             | TOTAL :                            | \$ 1,000.00    |

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

303

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128791- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 50,667  
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 99234    | 24/06/2008 | 1,229,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|      |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1,000.00       |
|      |             | TOTAL :                            | \$ 1,000.00    |

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-128791

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI \_\_\_\_\_

NO       X



US005817678A

305

**United States Patent** [19]

Kim et al.

[11] **Patent Number:** **5,817,678**[45] **Date of Patent:** **Oct. 6, 1998**[54] **INHIBITORS OF FARNESYL-PROTEIN TRANSFERASE**

[75] Inventors: **Byeong M. Kim**, Seoul, Rep. of Korea;  
**Anthony W. Shaw**, Lansdale, Pa.;  
**Samuel L. Graham**, Schwenksville,  
 Pa.; **S. Jane deSolms**, Norristown, Pa.;  
**Terrence M. Ciccarone**, Telford, Pa.

[73] Assignee: **Merck & Co., Inc.**, Rahway, N.J.

[21] Appl. No.: **749,254**

[22] Filed: **Nov. 15, 1996**

**Related U.S. Application Data**

[60] Provisional application No. 60/007,498 Nov. 22, 1995.

[51] **Int. Cl.** <sup>6</sup> ..... **A61K 31/445**; C07D 401/12

[52] **U.S. Cl.** ..... **514/326**; 546/210; 544/130;  
 514/235.8

[58] **Field of Search** ..... 546/210; 514/326

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

|           |         |                  |         |
|-----------|---------|------------------|---------|
| 3,038,835 | 6/1962  | Endres et al.    | 514/330 |
| 5,141,851 | 8/1992  | Brown et al.     | 435/15  |
| 5,238,922 | 8/1993  | Graham et al.    | 514/18  |
| 5,326,773 | 7/1994  | deSolms et al.   | 514/336 |
| 5,340,828 | 8/1994  | Graham et al.    | 514/357 |
| 5,352,705 | 10/1994 | Deana et al.     | 514/630 |
| 5,439,918 | 8/1995  | deSolms et al.   | 514/307 |
| 5,468,733 | 11/1995 | deSolms et al.   | 514/19  |
| 5,478,934 | 12/1995 | Yuan et al.      | 540/546 |
| 5,480,893 | 1/1996  | Graham et al.    | 514/307 |
| 5,486,526 | 1/1996  | Durant et al.    | 514/319 |
| 5,491,164 | 2/1996  | deSolms et al.   | 514/423 |
| 5,504,212 | 4/1996  | deSolms et al.   | 546/336 |
| 5,534,537 | 7/1996  | Ciccarone et al. | 514/397 |
| 5,571,835 | 11/1996 | Anthony et al.   | 514/428 |
| 5,585,359 | 12/1996 | Breslin et al.   | 514/19  |

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

WO 96/30017 11/1996 WIPO.

**OTHER PUBLICATIONS**

J. of Biol. Chem., vol. 268, No. 11, pp. 7617-7620 (1993),  
 by J. B. Gibbs, et al.

J. of Biol. Chem., vol. 266, No. 24, pp. 15575-15578 (1991),  
 by J. L. Goldstein, et al.

J. of Biol. Chem., vol. 369, No. 44, pp. 27705-27714 (1994),  
 by G. L. James, et al.

Science, vol. 260, pp. 1937-1942 (1993), by G. L. James, et  
 al.

J. of Biol. Chem., vol. 270, No. 11, pp. 6221-6226 (1995),  
 by G. L. James, et al.

Science, vol. 260, pp. 1934-1937 (1993), by N. E. Kohl, et  
 al.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Med. Sciences, vol. 91, pp.  
 9141-9145 (1994), by N. E. Kohl, et al.

Nature Medicine, vol. 1, No. 8 (1995), N. E. Kohl, et al.

Biochemistry, vol. 31, pp. 3800-3807 (1992), by D. L.

Pompliano.

Cancer Research, vol. 55, pp. 5302-5309 (1995), by L.

Sepp-Lorenzino, et al.

Exp. Opin. Ther. Patents, 5(12), pp. 1269-1285 (1995), by

S. L. Graham.

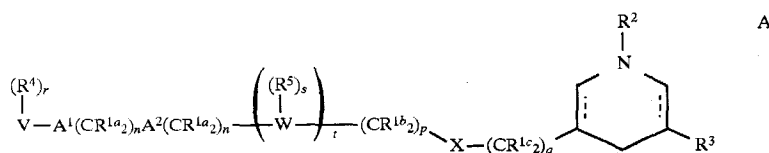
U.S. application No. 08/143,943, Merck & Co., Inc.

*Primary Examiner*—Jane Fan  
*Attorney, Agent, or Firm*—David A. Muthard; Mark R.  
 Daniel

[57] **ABSTRACT**

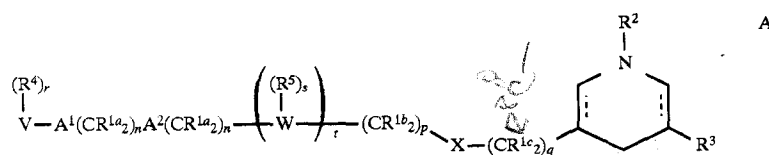
The present invention is directed to compounds which inhibit farnesyl-protein transferase (FTase) and the farnesylation of the oncogene protein Ras. The invention is further directed to chemotherapeutic compositions containing the compounds of this invention and methods for inhibiting farnesyl-protein transferase and the farnesylation of the oncogene protein Ras.

**23 Claims, No Drawings**



### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of this invention are useful in the inhibition of farnesyl-protein transferase and the farnesylation of the oncogene protein Ras. In a first embodiment of this invention, the inhibitors of farnesyl-protein transferase are illustrated by the formula A:

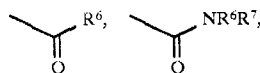


wherein:

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> and R<sup>1c</sup> are independently selected from:

- a) hydrogen,
- b) unsubstituted or substituted aryl, unsubstituted or substituted heterocycle, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, R<sup>8</sup>O—, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>—, R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>—, CN, NO<sub>2</sub>, (R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>N—C(NR<sup>8</sup>)—, R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>—, R<sup>8</sup>OC(O)—, N<sub>3</sub>, —N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, or R<sup>8</sup>OC(O)NR<sup>8</sup>—,
- c) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl unsubstituted or substituted by unsubstituted or substituted aryl, heterocyclic, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, R<sup>8</sup>O—, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>—, R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>—, CN, (R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>N—C(NR<sup>8</sup>)—, R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>—, R<sup>8</sup>OC(O)—, N<sub>3</sub>, —N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, or R<sup>8</sup>OC(O)NR<sup>8</sup>—;

R<sup>2</sup> is selected from: H; unsubstituted or substituted C<sub>1-8</sub> alkyl, unsubstituted or substituted C<sub>2-8</sub> alkenyl, unsubstituted or substituted aryl, unsubstituted or substituted heterocycle,

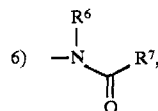


and —S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

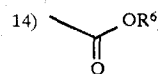
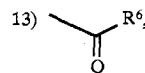
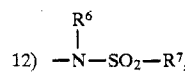
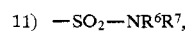
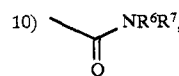
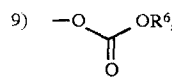
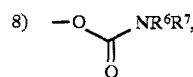
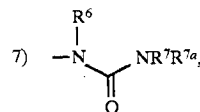
wherein the substituted group is substituted with one or more of:

- 1) aryl or heterocycle, unsubstituted or substituted with one or two groups selected from:
  - a) C<sub>1-4</sub> alkyl,
  - b) (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>,
- c) (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,
- d) halogen,
- e) C<sub>1-4</sub> perfluoroalkyl,
- 2) C<sub>3-6</sub> cycloalkyl,
- 3) OR<sup>6</sup>,
- 4) SR<sup>6</sup>, S(O)R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,
- 5) —NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

-continued



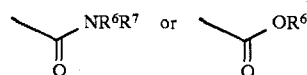
-continued



15) C<sub>1-8</sub> alkyl, or

16) C<sub>1-8</sub> perfluoroalkyl;

R<sup>3</sup> is selected from: H;



R<sup>4</sup> is independently selected from:

- a) hydrogen,
- b) unsubstituted or substituted aryl, unsubstituted or substituted heterocycle, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, perfluoroalkyl, F, Cl, Br, R<sup>8</sup>O—, R<sup>8</sup>S(O)<sub>m</sub>—, R<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>—, CN, NO<sub>2</sub>,

5

$R^6N-C(NR^6)-$ ,  $R^8C(O)-$ ,  $R^8OC(O)-$ ,  $N_3$ ,  
 $-N(R^8)_2$ , or  $R^9OC(O)NR^8-$ , and

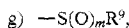
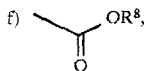
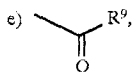
- c)  $C_1-C_6$  alkyl unsubstituted or substituted by aryl, heterocycle,  $C_3-C_{10}$  cycloalkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_2-C_6$  alkynyl, perfluoroalkyl, F, Cl, Br,  $R^8O-$ ,  $R^8S(O)_m-$ ,  $R^8C(O)NH-$ , CN,  $H_2N-C(NH)-$ ,  $R^8C(O)-$ ,  $R^8OC(O)-$ ,  $N_3$ ,  $-N(R^8)_2$ , or  $R^8OC(O)NH-$ ;

$R^5$  is independently selected from:

- a) hydrogen,  
 b)  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_2-C_6$  alkynyl,  $C_3-C_6$  cycloalkyl, perfluoroalkyl, F, Cl, Br,  $R^8O-$ ,  $R^8S(O)_m-$ ,  $R^8C(O)NR^8-$ , CN,  $NO_2$ ,  $(R^8)_2N-C-(NR^8)-$ ,  $R^8C(O)-$ ,  $R^8OC(O)-$ ,  $N_3$ ,  $-N(R^8)_2$ , or  $R^9OC(O)NR^8-$ , and  
 c)  $C_1-C_6$  alkyl, unsubstituted or substituted by perfluoroalkyl, F, Cl, Br,  $R^8O-$ ,  $R^8S(O)_m-$ ,  $R^8C(O)NR^8-$ , CN,  $(R^8)_2N-C-(NR^8)-$ ,  $R^8C(O)-$ ,  $R^8OC(O)-$ ,  $N_3$ ,  $-N(R^8)_2$ , or  $R^9OC(O)NR^8-$ ;

$R^6$ ,  $R^7$  and  $R^{7a}$  are independently selected from: H;  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl, heterocycle, aryl,  $C_{1-4}$  perfluoroalkyl, unsubstituted or substituted with one or two substituents selected from:

- a)  $C_{1-4}$  alkoxy,  
 b) substituted or unsubstituted aryl or substituted or unsubstituted heterocycle,  
 c) halogen,  
 d) HO,



h)  $N(R^8)_2$ ; or

$R^6$  and  $R^7$  may be joined in a ring;

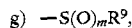
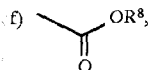
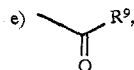
$R^7$  and  $R^{7a}$  may be joined in a ring;

$R^8$  is independently selected from hydrogen,  $C_1-C_6$  alkyl, benzyl, 2,2,2-trifluoroethyl and aryl;

$R^9$  is independently selected from  $C_1-C_6$  alkyl and aryl;

6

d) HO,



h)  $N(R^8)_2$ ; or

i)  $C_{3-6}$  cycloalkyl;

$A^1$  and  $A^2$  are independently selected from: a bond,  $-CH=CH-$ ,  $-C=C-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR^8-$ ,  $-NR^8C(O)-$ , O,  $-N(R^8)-$ ,  $-S(O)_2N(R^8)-$ ,  $-N(R^8)S(O)_2-$ , or  $S(O)_m$ ;

V is selected from:

- a) hydrogen,  
 b) heterocycle,  
 c) aryl,  
 d)  $C_1-C_{20}$  alkyl wherein from 0 to 4 carbon atoms are replaced with a heteroatom selected from O, S, and N, and  
 e)  $C_2-C_{20}$  alkenyl,

provided that V is not hydrogen if  $A^1$  is  $S(O)_m$  and V is not hydrogen if  $A^1$  is a bond, n is 0 and  $A^2$  is  $S(O)_m$ ;

W is a heterocycle;

X is a bond,  $-C(=O)NR^{10}-$ ,  $-NR^{10}C(=O)-$ ,  $-S(O)_m-$ ,  $-NR^{10}-$ , O or  $-C(=O)-$ ;

m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

q is 0, 1, 2, 3 or 4;

r is 0 to 5, provided that r is 0 when V is hydrogen;

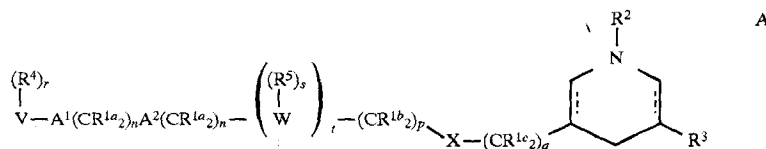
s is 1 or 2;

t is 0 or 1; and

the dashed lines represent optional double bonds;

or an optical isomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred embodiment of the compounds of this invention is illustrated by the following formula:



306 307

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**ALICIA LLOREDA RICAURTE**

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 06-128791 |
|        | Trámite    | 002       |
|        | Evento     | 001       |
|        | Actuación  | 430       |
|        | Oficio     | 7         |
|        | Folios     | 000484    |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                                 |                   |
|---------------------------------|-------------------|
| No. Sol. Internacional          | PCT/US2005/022307 |
| Fecha de Presentación Internal. | 23-06-2005        |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

|                          |                                                 |                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
| <u>Descripción:</u>      | Folios: 19 a 226                                | (como se radicó inicialmente) |
| <u>Reivindicaciones:</u> | Folios 227 a 243                                | (como se radicó inicialmente) |
|                          | Folios 270 a 286                                | (modificación)                |
| <u>Prioridad:</u>        | Fecha: 24-06-2004; país y número: US60/582,557. |                               |
|                          | Fecha: 30-09-2004; país y número: US60/614,570. |                               |
|                          | Fecha: 02-05-2005; país y número: US60/686,840. |                               |

**2. Objeto de la Invención**

Título de la invención: "PIPERIDINAS N-SUSTITUIDAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de fármacos nuevos para el tratamiento de...

### 3. De la solicitud de Patente

#### a. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 carece de concisión debido a que se presenta un número demasiado alto de alternativas posibles dentro de la misma. Igualmente se utilizan expresiones que no delimitan el alcance de la materia a reclamar debido a la elevada cantidad de compuestos que comprenden tales como: "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "heterocicloalquilalquilo". Se recomienda al solicitante limitar el alcance de la materia que se pretende proteger, según los sustituyentes favoritos divulgados en los ejemplos.

La reivindicación 1 enseña un elevado número de sustituyentes posibles especialmente para Cy, Q y A, en donde W-X-Y-Z dan lugar a estructuras complejas con marcadas diferencias entre si. No es claro a partir de la información proporcionada por el solicitante cómo es posible que todos estos compuestos reclamados conserven su actividad sobre 11 $\beta$  HSD1 y/o MR, a pesar de las múltiples y diversas variaciones estructurales planteadas. El solicitante describe a partir del folio 223 los ensayos enzimáticos de 11 $\beta$  HSD1 y los ensayos basados en células para la actividad de HSD concluyendo que los compuestos de prueba que tienen un valor IC<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 20 $\mu$ M de acuerdo con el ensayo enzimático de 11 $\beta$  HSD1 o HSD se consideran como activos; sin embargo no se especifica cuáles fueron los compuestos ensayados que se podían clasificar como activos. En consecuencia, no existe información en la descripción que permita evidenciar que los compuestos reclamados son una solución al problema técnico a pesar de la variabilidad estructural propuesta por el solicitante.

En consecuencia, las reivindicaciones mencionadas no cumplen con el requisito, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

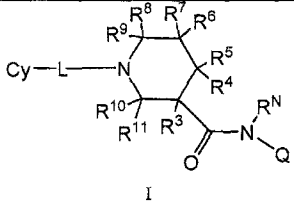
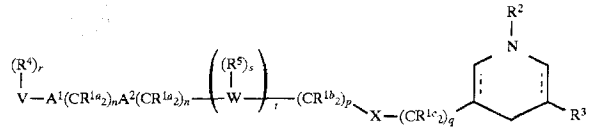
### 4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 24-06-2004

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

| Nº | Documento | Título                                         | Fecha de publicación |
|----|-----------|------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | US5817678 | INHIBITORS OF FARNESYL-<br>PROTEIN TRANSFERASE | 6-10-1998            |

| Características esenciales de la Solicitud                                                                             | D1                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">I</p> | <p style="text-align: center;">US5817678</p>  |
| Cy= arilo, heterocicloalquilo                                                                                          | R2 = aril o heterociclo<br>Col. 3 línea 40                                                                                      |
| L = esta ausente<br>R <sup>3-11</sup> = H                                                                              | R <sup>3</sup> = H                                                                                                              |
| Q = heterocicloalquilo<br>R <sup>N</sup> = H                                                                           | X = enlace, W = heterociclo, A <sup>1</sup> y A <sup>2</sup> = enlace<br>V = H, n, p, q, r = 0<br>col. 6 líneas 15 a 40         |

Como se evidencia, la materia de las reivindicaciones 1 a 24 ya se había divulgado en D1.

## 6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1 | US5817678 | 1-24                       | Novedad              |

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 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
 Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

14 MAYO 2010

209  
310

Consulta de Radicaciones - Windows Internet Explorer

http://10.20.100.5/Sic2/Tramites/Radicacion/Radicacion/Consultas/ConsultaRadicacion.php?buscando=rad&vano=68&num=128791&vcon=%20%20&vcos=7&vtemaa=7

Google

Consulta de Radicaciones

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**SISTEMA DE TRAMITES-CONSULTA DE TRÁMITES\***  
Martes 30 de Noviembre de 2010

Datos del Trámite (PENDIENTE)

Radicación: Año: 2006 Número: 128791 Ctr: Cons Rad: 7 Secu Even: 0

Tipo Trámite: 11 PCT-PATENTE DE INVENCIÓN CAPITULOS I Y II

Tipo Evento: 378. FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I

Tipo Actuación: 467. SOLICITUD PRORROGA SOLICITANTE

Dependencia Origen:

Dependencia Destino: 2020. DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitante/Destinataria: ALICIA LLOREDA RICAURTE Tipo: Contenda

Identificación: CC - CÉDULA DE CIUDADANÍA Número: 39690713.0

Dirección: CALLE 72 NO. 5-83 PISO 5 BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

Tipo de Radicación: EN - ENTRADA Folios: 2

Fecha de Radicación: Día: 9 Mes: Agosto Año: 2010 17:06:45 Entrega: VENTANILLA

Consulta de Recibos - Windows Internet Explorer

http://10.20.100.5/Sic2/Tramites/Radicacion/Radicacion/Consultas/ConsultaRecibos.php?vano=68&num=128791&pcont=8&pcons=7

Google

Consulta de Recibos

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**SISTEMA DE TRAMITES-CONSULTA DE RECIBOS**  
Martes 30 de Noviembre de 2010

Recibos de pago del Expediente Año: 6 Número: 128791 Ctr: Cons Rad: 7

Salir

| Número de Recibo | Fecha    | Perifoneo  | Concepto             | Tipo                                | Número   | Cuenta    | Cantidad | Valor   | Estado |
|------------------|----------|------------|----------------------|-------------------------------------|----------|-----------|----------|---------|--------|
| 10               | 16/04/09 | 28/07/2010 | PRORROGA DE TERMINOS | N.CREACION PRORROGA DE CONSIGNACION | 52797010 | 062754387 | 1        | 83000.0 | U      |

Inicio 6 Internet Explorer 2009 C.D. - Microsoft Outlook Documento1 - Micros... E5 01:21 p.m.