

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35.
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

176 776
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-003379- -00008-0000

Fecha: 2011-09-30 11:07:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.003.379
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE PIRIDO-PIRIDO
PIRIMIDINA Y PREPARACION DE LOS MISMOS**
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**
Fecha de Solicitud : 15 de junio de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **8748** notificado por fijación en lista del 27 de mayo de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 23 de agosto de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **8748**.

3. Mediante oficio No. **8748** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

De manera resumida, el Examinador afirma:

- Que las reivindicaciones 13 y 14 corresponden a usos de los compuestos.
- Que la reivindicación 1 incluye diferentes grupos para el radical Ar1 y que específicamente en la descripción no hay soporte para los radicales denominados b) y d). Igualmente, sugiere limitar el alcance de la definición de dicho radical.

- Que las definiciones de R5, R7 y R8 son muy amplias, por lo que sugiere limitarlas.

3.2 Análisis de patentabilidad

3.2.1 Novedad

Considera el Examinador que la reivindicación 6 correspondiente al intermediario para la síntesis del compuesto de la presente solicitud no es novedosa frente a lo revelado en la anterioridad D1.

3.2.2 Nivel Inventivo

Para este requisito se considera que una persona versada en la materia enfrentada al problema resuelto por la presente invención, incluiría grupos aromáticos para así llegar al objeto de la reivindicación 1 como se revela en D1, por lo que considera que el Examinador que la presente solicitud no posee nivel inventivo frente al estado de la técnica.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

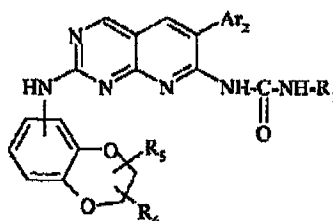
3.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.

Inicialmente, deseamos poner de presente que el pliego reivindicatorio ha sido modificado siguiendo las recomendaciones hechas por el Examinador, y de esta manera consideramos que el mismo revela compuestos que se encuentran debidamente soportados en la descripción.

Las modificaciones realizadas fueron las siguientes:

- El alcance de la reivindicación 1, así como el de las reivindicaciones 2 y 7, se ha limitado.
- Las anteriores reivindicaciones 6, 8, 13 y 14 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, por lo que el resto de reivindicaciones se ha reenumerado.
- En consecuencia la nueva reivindicación 1, se relaciona con compuestos con la siguiente formula:



Teniendo en cuenta lo anterior, deseamos aclarar que las definiciones de los radicales R5, R7, R8 y Ar1 han sido limitadas, por lo que las definiciones de los radicales, R1, R5, R6, R7, R8, Ar1 y n del nuevo pliego reivindicatorio son las siguientes:

- R₁ representa un grupo *ter*-butilo;
- R₅ representa: (CH₂)_nNR₇R₈, CONHNR₇R₈ ó hidroxialquilo(C₁-C₄);
- R₆ representa: H;
- n representa 1;
- R₇ y R₈ representan independientemente H ó alquilo(C₁-C₄),
- o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical piperacínilo, dicho radical sustituido una vez con un grupo alquilo(C₁-C₆);
- Ar₁ representa un radical b);
- Ar₂ representa un grupo fenilo sustituido con 2 halógenos.

Solicitamos respetuosamente tener en cuenta que las definiciones de los sustituyentes de la nueva reivindicación 1 corresponden a los compuestos ejemplificados 16-18, 24-25, 59-

60, y 80, los cuales se encuentran debidamente soportados en la descripción de la solicitud.

Con respecto a la afirmación hecha por el Examinador en cuanto a que no existe soporte en la descripción para el radical b) de Ar1, deseamos poner de presente que no estamos de acuerdo con dicha afirmación, debido a que tal como se indicó anteriormente la definición de los radicales del nuevo pliego reivindicatorio corresponden a los compuestos 16-18, 24-25, 59-60, y 80 que se encuentran ejemplificados en la descripción y los cuales presentan como definición del radical Ar1, el grupo b).

En consecuencia, las definiciones de los sustituyentes del nuevo pliego reivindicatorio no son muy amplias; por lo tanto, es claro que el número de compuestos resultantes corresponden a una cantidad apropiada de los mismos.

De otro lado, deseamos aclarar que la descripción de la solicitud cubre el proceso de preparación de los compuestos reclamados. Adicionalmente, los ejemplos de la misma cubren la preparación de los compuestos intermedios y de los compuestos de la formula (I), por lo que la totalidad de las reivindicaciones se encuentra soportada en la descripción.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio que consideramos, cumple con las disposiciones de la Decisión 486 y permite además, superar las objeciones formuladas por el Examinador.

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la solicitud

La objeción hecha por cuanto a la falta de novedad de la solicitud se debe tener por superada, debido a que la anterior reivindicación 6 no ha sido incluida en el nuevo pliego reivindicatorio.

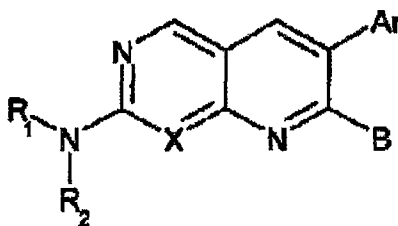
3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

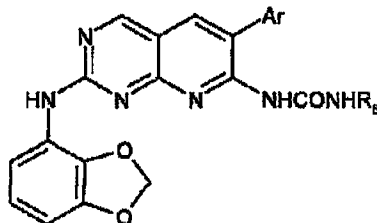
Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, con respecto al análisis realizado por el Señor Examinador, deseamos poner de presente lo siguiente:

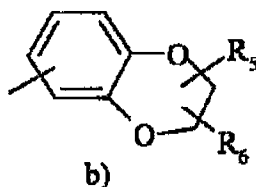
Inicialmente, deseamos aclarar que la anterioridad D1 (WO96/15128) revela derivados de pirido-pirimidina que tienen la siguiente formula y que son usados como agentes anticarcinogénicos:



En vista de las definiciones de los sustituyentes, deseamos poner de presente que la anterioridad D1 revela en particular compuestos que tienen la siguiente formula, los cuales comprenden un radical metilendioxfenilo:



Sin embargo, dicha anterioridad no revela compuestos que tienen un radical b) de acuerdo con la presente invención:



De esta manera, los compuestos de la presente invención difieren claramente de los compuestos de la anterioridad D1, particularmente, en la naturaleza del **radical Ar1** y en la del radical **CONHR1**. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que de acuerdo con la presente invención, el radical b) de los compuestos de formula I, necesariamente contiene un radical R5, el cual es diferente de H, mientras que la anterioridad D1 no revela ni sugiere tal sustitución.

En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud se diferencian en su estructura química de los compuestos de D1, ya que como se mostró anteriormente se tienen dos diferencias estructurales claras.

En este sentido, la anterioridad D1 no revelaba ni sugería la presencia del sustituyente Ar1 tal como se define en los compuestos de formula (I) de la presente solicitud. Además, D1 no sugiere la presencia del sustituyente **CONHR1** como se revela en los compuestos de la presente solicitud. En consecuencia, es posible afirmar que no existe en D1 motivación alguna para modificar los dos grupos mencionados anteriormente.

Por consiguiente, en vista de D1, la persona versada en la materia no habría estado motivada a reemplazar el radical metildioxifenilo de D1 por un radical b) tal como se define en la reivindicación 1 de la presente invención, ya que es bien sabido en el campo de la química, que predecir el efecto resultante de una modificación estructural, implica un gran dificultad. Además, la persona versada en la materia sabría que el grupo metildioxifenilo de acuerdo con D1 no puede ser asociado al radical b) según la presente invención,

debido a que no presentan el mismo número de carbonos y por lo tanto, no presentan la misma reactividad.

Finalmente, deseamos se tenga en cuenta que tal como se indica en la descripción, los compuestos de la presente invención, específicamente los compuestos resultantes de la definición de los radicales, según el nuevo pliego reivindicatorio, presentan niveles de actividad con valores de IC50 entre 1nM y 10μ, por lo que demuestran ser potentes inhibidores de la proliferación celular.

Así las cosas, teniendo en cuenta el conocimiento que posee la persona versada en la materia, no habría sido posible predecir que con la elección del grupo específico Ar1 de la formula (I), se mantendría la actividad anticarcinogénica de los compuestos de D1; por lo que la materia de la presente invención debe ser considerada como inventiva frente al estado del arte.

De esta manera, una persona versada en la materia solo consideraría las modificaciones estructurales necesarias a los compuestos revelados en D1 para llegar a los compuestos de la presente invención si ya conociera la presente invención, lo que indica que los compuestos de la invención resultarían obvios en vista de D1, solamente a posteriori.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación

adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

4. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones.

Señor Director,

Luiz Clemencia Solórzano
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** SANOFI-AVENTIS

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia**Domicilio:** Paris,
Francia**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@caveller.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Luz Clemencia de PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11**E-mail:** caveller@caveller.com**IDENTIFICACION**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 07.003.379

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

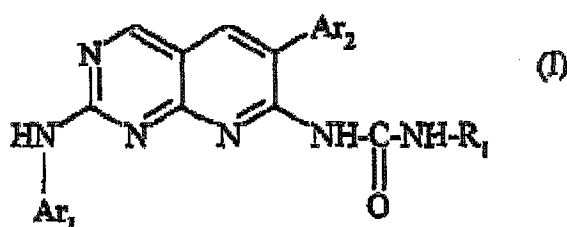
7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

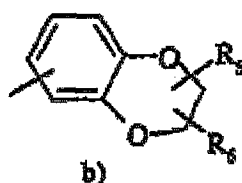
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

- R₁ representa un grupo *ter*-butilo;
- Ar₁ representa un radical:

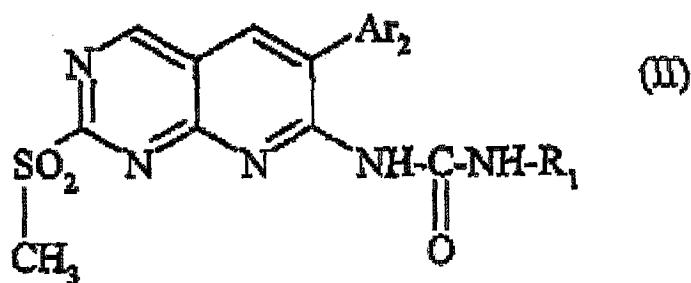


- R₅ representa un grupo (CH₂)_nNR₇R₈, CONHNR₇R₈ ó hidroxialquilo(C₁-C₄);
- R₆ representa un átomo de hidrógeno;
- R₇ y R₈ representan cada uno independientemente el uno del otro un sustituyente elegido entre H y alquilo(C₁-C₄), o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical piperacinilo, dicho radical sustituido una vez con un grupo alquilo(C₁-C₆);
- Ar₂ representa un grupo fenilo sustituido con 2 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno;
- n representa 1.

2. Compuesto según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₅ se elige entre (CH₂)_nNR₇R₈ y CONR₇R₈.

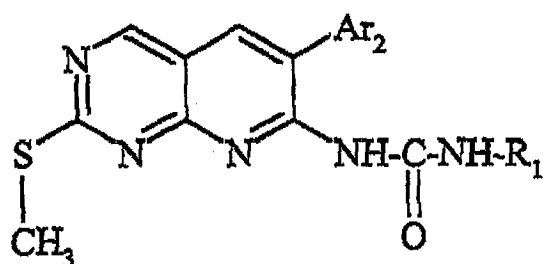
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está en forma:
 no quiral, o
 racémica o,
 enriquecido en un estereoisómero, o
 enriquecido en un enantiómero;
 o porque está opcionalmente en forma de sal.

4. Intermedio de síntesis para la preparación de productos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque responde a la fórmula general siguiente



en la que R_1 y Ar_2 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

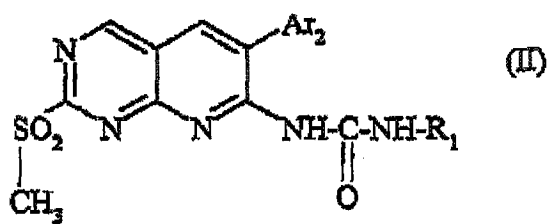
5. Intermedio de síntesis para la preparación de productos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque responde a la fórmula general siguiente



en la que R_1 y Ar_2 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Intermedio de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, caracterizado porque Ar_2 es 2,6-diclorofenilo.

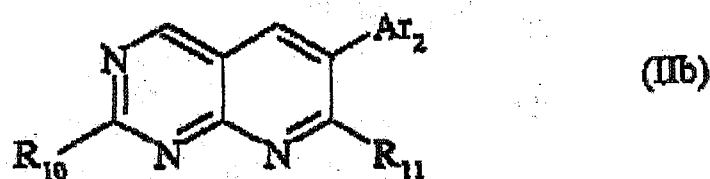
7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque se hace reaccionar: sobre un compuesto de fórmula:



en la que R_1 y Ar_2 son tales como se han definido para (I), una amina de fórmula Ar'_1NH_2 (III) en la que Ar'_1 representa Ar_1 , tal como se ha definido para (I) o un precursor de Ar_1 ; llegado el caso se transforma el grupo Ar'_1 del compuesto así obtenido en un grupo Ar_1 .

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque se hace reaccionar:

(i) un compuesto de fórmula:



en la que R_{10} es un grupo saliente tal como: (a) halógeno, en particular Cl o Br, o (b) alquil-S(O)m- en el que $m = 0, 1, \text{ ó } 2$; en la que R_{11} es $\text{NHC}(=\text{R}_{12})\text{-NH-R}_1$, con $\text{R}_{12}=\text{O}$ o S; y

(ii) una amina de fórmula $\text{Ar}'_1\text{NH}_2$ (III) en la que Ar'_1 representa Ar_1 tal como se ha definido para (I) o un precursor de Ar_1 ; llegado el caso se transforma el grupo Ar'_1 del compuesto así obtenido en un grupo Ar_1 ; en el que:

(a) cuando R_{10} es halógeno o alquil-S(O)m- con $m = 2$, la reacción se efectúa en un disolvente, preferentemente polar:

(i) por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o etanol, opcionalmente en presencia de una traza de ácido tal como ácido clorhídrico; o

(ii) en dimetilsulfóxido en presencia de una base fuerte tal como tBuOK;

a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

(b) cuando R_{10} es alquil-S(O)m- con $m = 0 \text{ ó } 1$, la reacción se efectúa con $\text{Ar}'_1\text{NH}_2$ (III) en el estado fundido, a 200°C ; llegado el caso, las funciones aminas presentes en el grupo Ar'_1 del compuesto (III) se transforman en sal o se protegen previamente.

9. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de la reivindicación 1, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

10. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque contiene además uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos diferentes.