



No. 13-135212-00007-0000

Fecha: 2014-10-07 16:04:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eys: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 27

As. 128.834
124.834

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

JP

REF: Expediente No. **13 135.212**- solicitud de patente de invención a favor de **FAES FARMA, S.A.** Título: **DERIVADOS DE FENILAMINA: USOS, PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6297 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 3 de Junio de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio conformado por diez (10) reivindicaciones, las cuales mantienen total sustento en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente reclamada.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es preciso mencionar que el mismo fue objeto de modificaciones, dentro de las cuales resaltamos lo siguiente:

- El alcance de la reivindicación 1 fue limitado especificando que el grupo heteroarilo contiene de 3 a 10 miembros e incluye de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que el grupo arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Asimismo, cabe anotar que los

posibles sustituyentes fueron definidos en función de aquellos ilustrados a lo largo de los Ejemplos consignados en el capítulo descriptivo.

- Se incluyeron nuevas reivindicaciones 2 y 3, las cuales corresponden a materia previamente descrita en la reivindicación 1 con respecto a los radicales R_1 - R_4 , cuyo alcance ha sido igualmente limitado en concordancia con dicha nueva reivindicación 1.
- Las nuevas reivindicaciones 5 y 6 corresponden a las antiguas reivindicaciones 4 y 6, en donde se llevó a cabo una restricción de la definición de los radicales para mantener la concisión del pliego reivindicatorio en conjunto.
- Las reivindicaciones 2 y 5 fueron completamente eliminadas, superando de este modo cualquier tipo de objeción relacionada con las mismas.
- Los términos "*profármaco*" y "*solvato*" fueron retirados de la totalidad de dicho nuevo pliego reivindicatorio, aportando así claridad a la presente divulgación y solucionando la falta de sustento señalada por el señor Examinador.

De acuerdo con tales modificaciones, afirmamos que la materia y el alcance de la invención se encuentran apropiadamente definidos a lo largo de dicho nuevo pliego reivindicatorio, el cual ilustra un compuesto cuyas modalidades, además de definirse mediante una serie de sustituyentes y radicales puntuales, corresponden a una justa generalización de las posibles variables de los compuestos de fórmula general (I) ilustradas en la descripción.

En conexión con lo anterior, es nuestra intención mencionar que pese a haber restringido la materia reivindicada acatando la sugerencia del señor Examinador y procurando estrecha concordancia entre los Ejemplos consignados en el capítulo descriptivo y la materia reivindicada, las divulgaciones de la descripción buscan únicamente ilustrar –en lugar de limitar– el alcance de la invención, proporcionando herramientas para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a referencias adicionales o experimentación por su cuenta.

Aclarado esto, y considerando la drástica limitación del alcance de la invención que ahora se reivindica, concluimos que no hay lugar a objetarle falta de sustento a la materia ahora reclamada puesto que la misma guarda estrecha concordancia con aquella ilustradas a lo largo del capítulo descriptivo; razón por la que solicitamos se reconozca igualmente la validez y suficiencia de las divulgaciones de la descripción de la presente solicitud.

Con base en lo anterior, solicitamos respetuosamente sea reconocida la total claridad y concisión del actual pliego reivindicatorio como una divulgación válida del alcance y sentido de la invención objeto de la presente solicitud.

Novedad

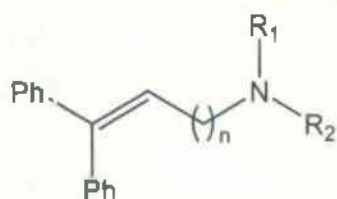
En opinión del señor Examinador, los documentos D1 (*"New prnylamine-analogues: investigations of their influence on calciumdependent biological systems"*), D2 (*"Sigma receptor ligands and the use thereof"*, US6087346) y D3 (*"The Reactions Of The Disodium Adduct Of Benzophenone Añil"*) anticipan de manera exacta la caracterización que da lugar a la invención descrita en la reivindicación 1, por lo cual esta carece de claridad.

Partiendo de nuestro desacuerdo frente a tal apreciación, nos permitimos a comparar a continuación cada una de las anterioridades descritas en dichos documentos D1 a D3 frente a la invención de la nueva reivindicación 1, demostrando de este modo su total novedad en vista del arte previo.

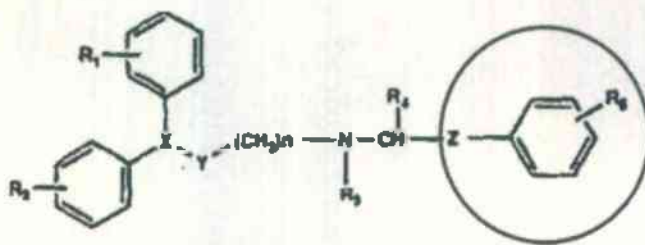
Documento D1:

El documento D1 divulga una serie de compuestos derivados de difenil alaquilamina con actividad como antagonistas de calcio, los cuales se caracterizan por presentar la fórmula estructural ilustrada en la Figura 1 (b).

Figura 1. Comparación estructural de la presente invención frente al compuesto divulgado en el documento D1.



(a) La presente invención



(b) Arte previo (documento D1)

A pesar de la similitud estructural que se aprecia a simple vista, nos permitimos señalar que la presente invención corresponde a un compuesto en donde radical R_2 corresponde específicamente a $-[[CH(R_3)]_m-R_4]$, siendo $m = 1$, lo cual define una molécula estructuralmente distinta a aquella divulgada en el documento D1 que cita el señor Examinador.

En este sentido, llamamos la atención sobre el hecho de que para que ambos compuestos sean comparables y equivalentes entre sí, el miembro Z de la anterioridad debe tener un valor igual a cero, removiéndose de este modo la porción ligada a dicho miembro Z que se señala en dicha Figura 1 (b).

Tras analizar a fondo cada uno de los compuestos descritos en dicho documento D1, más específicamente los ejemplos 50 a 58 y 60 citados por el señor Examinador, encontramos que únicamente el compuesto 54 presenta un valor de Z equivalente a cero, por lo que sólo esta molécula podría ser en efecto comparable con la presente invención.

Sin embargo, dicho compuesto 54 no se ciñe a la caracterización de la presente invención puesto que incumple abiertamente la restricción ***"si R_1 y/o R_3 son distintos de hidrógeno, entonces R_4 también puede ser fenilo no sustituido"*** teniendo en cuenta que, según la fórmula general de dicha anterioridad, R_5 es igual a H y al mismo tiempo R_4 corresponde a un grupo fenilo no sustituido.

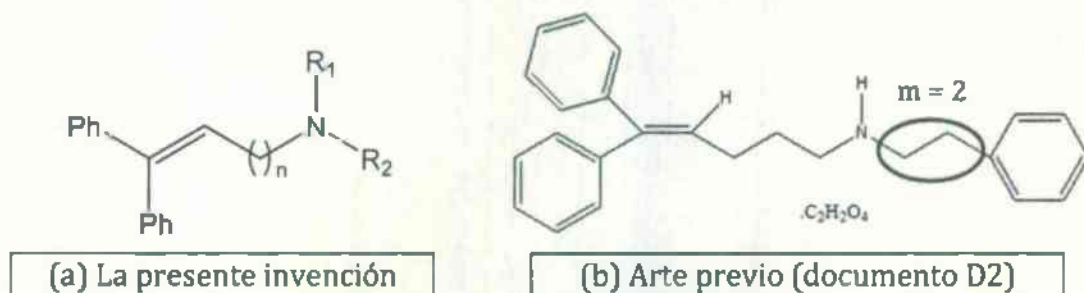
En este orden de ideas, afirmamos que a pesar de que exista cierta similitud estructural entre la Fórmula (I) que define las moléculas aquí reivindicadas y dicha anterioridad, esta última no logra desvirtuar la novedad de la presente invención ya que su caracterización no contempla todas y cada una de las limitaciones técnicas que definen el alcance de la molécula reclamada en la reivindicación 1.

Consecuentemente, solicitamos sea reconocida la total novedad de dicha reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes en vista de las enseñanzas del documento D1, partiendo de estas fallan completamente en describir moléculas como las aquí reclamadas.

Documento D2:

El documento D2 enseña una serie de compuestos de fenilalquilamina que presenten alta afinidad por receptores sigma y que se encuentran definidos mediante la estructura (b) incluida en el siguiente comparativo:

Figura 2. Comparación estructural de la presente invención frente al compuesto divulgado en el documento D2.



Según la caracterización de la presente invención, reiteramos que esta corresponde a un compuesto de Fórmula general (I) que en donde radical R_2 corresponde específicamente a $-[CH(R_3)]_m-R_4$, siendo $m = 1$, lo cual no se ve anticipado de ninguna manera por las enseñanzas del citado documento D2.

Concretamente, es evidente que dicha anterioridad se aleja de la caracterización estructural de la presente invención al comprender un valor de $m = 2$ como se señala en la Figura 2 (b), a partir de lo cual concluimos que el documento D2 describe una molécula totalmente distinta a aquellas comprendidas dentro del alcance de la presente invención y que, por tanto, no perjudica la novedad de esta última.

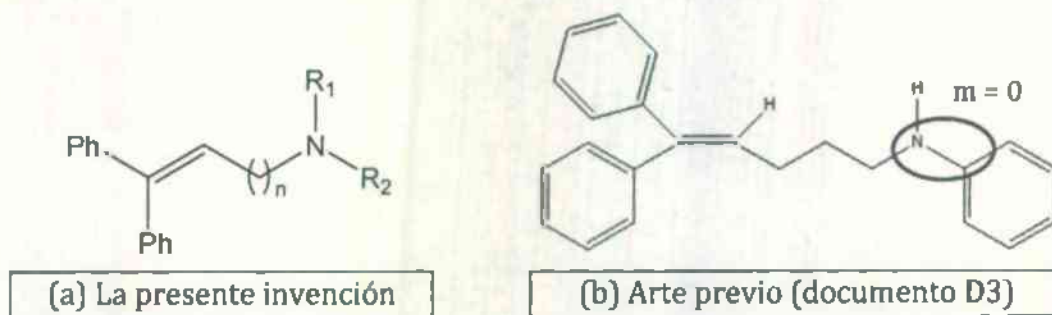
Dicho esto, solicitamos respetuosamente sea retirada la objeción que cuestiona la novedad de la reivindicación 1 y sus respectivas dependientes, en vista de que las divulgaciones del citado documento D2 incumplen abiertamente la restricción " R_2 es

un radical de fórmula $-[[CH(R_3)]^m-R_4]$, en la que m es 1" y, por tanto, no anticipan todas y cada una de las características técnicas que dan lugar a la presente invención.

Documento D3:

Por su parte, el documento D3 da a conocer compuestos que se caracterizan por comprender una estructura general definida por la fórmula XV, la cual nos permitimos reproducir a continuación (Figura 3 (b)):

Figura 3. Comparación estructural de la presente invención frente al compuesto divulgado en el documento D3.



Similar a lo ocurrido en los casos anteriores, los compuestos divulgados en dicho documento D3 presentan una caracterización estructural que dista de la presente invención en lo relativo al radical R_2 , precisamente porque incumplen el criterio " R_2 es un radical de fórmula $-[[CH(R_3)]^m-R_4]$, en la que m es 1" que define a la presente invención y que la hace diferente del estado de la técnica.

Así las cosas, partiendo de que la molécula del documento D3 carece totalmente de un átomo de carbono en la posición m, concluimos que esta anterioridad tampoco logra desvirtuar de manera concluyente la novedad de la presente invención, hecho que solicitamos sea reconocido mediante el respectivo retiro de la objeción que afecta a la reivindicación 1 y sus respectivas dependientes.

A la luz de lo anterior, concluimos que la posición del señor Examinador en torno a la novedad de la presente invención carece ahora de total fundamento debido a que las divulgaciones de los documentos D1, D2 y D3 no logran anticipar la totalidad de la materia reclamada en la reivindicación 1 y por tanto, no proporcionan el debido

sustento documental a la objeción manifestada, la cual solicitamos respetuosamente sea retirada.

Nivel inventivo

En cuanto al requisito de nivel inventivo, afirma el señor Examinador que el documento D4 (*"Aryl substituted pyridylalkane, alkene, and alkane carboxamides useful as cytostatic and immunosuppressive agents"*, US007320993) proporciona las herramientas necesarias para que una persona normalmente versada en la materia pueda alcanzar la presente invención de manera obvia y sin acudir a la aplicación de su propia habilidad inventiva.

Como punto de partida, consideramos necesario mencionar que, en nuestra opinión, la objeción del señor Examinador se deriva de un análisis subjetivo que desestima muchos aspectos relevantes relacionados con el diseño, desarrollo y síntesis de compuestos como el de la presente invención, hecho que procedemos a demostrar con la única intención de que sea reconocida la plena patentabilidad del mismo.

Así pues, encontramos que el señor Examinador acude a las enseñanzas del citado documento D4 argumentando que este, al divulgar compuestos caracterizados por comprender una porción $\text{-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{i4-CH=C(Ph)}_2$ (**amida**), podrían servir como punto de partida para el desarrollo de la presente invención, la cual se caracteriza específicamente por comprender una porción $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{i4-CH=C(Ph)}_2$ (**amina**).

A este respecto, afirma el señor Examinador que tal modificación de amida a amina podría ser fácilmente practicada por un versado en la materia y que este hecho, de la mano con la ausencia de cualquier tipo de efecto sorprendente atribuido a las moléculas reclamadas, demuestra que la presente invención no cuenta con la debida altura inventiva.

En contraste con tal posición, es nuestra intención comentar que la evaluación del nivel inventivo de una invención como la aquí reivindicada no puede basarse en determinar la facilidad o dificultad que existe, desde un punto de vista sintético, para

transformar un compuesto como el divulgado en el documento D4 en un compuesto acorde a la caracterización descrita en la reivindicación 1, puesto que como es bien sabido en el campo técnico, la modificación estructural de una molécula activa puede tener un profundo impacto –tanto negativo como positivo– sobre la actividad biológica derivada del mismo.

En este sentido, vale la pena resaltar que la modificación estructural de una molécula constituye un campo de desafío permanente en el desarrollo de nuevas y mejores moléculas activas ya que, como bien reconocerá el señor Examinador, cualquier tipo de alteración a nivel del grupo farmacofórico de una molécula puede desencadenar efectos impredecibles como lo son el aumento, conservación e incluso pérdida de la actividad biológica, sin tener en cuenta la posibilidad de desencadenar efectos adversos y toxicidad.

De esta manera, nos permitimos destacar el hecho de que no existe ninguna modificación estructural que pueda ser tildada de obvia o evidente, ya que es imposible prever el resultado farmacológico derivado de la inclusión, modificación o remoción de radicales o sustituyentes de una molécula teniendo en cuenta el especial rol que juega cada uno de dichos detalles al momento de establecer interacciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacológicas en un sujeto.

En lo concerniente al presente caso, solicitamos sea tenido en cuenta que los grupos amida y amina cuentan con propiedades electrónicas totalmente diferentes, a partir de lo cual se esperaría que en lugar de ser análogos o reemplazables entre sí, dichos grupos **interactúen de manera diferente con el respectivo receptor** dando lugar a cambios en la actividad farmacológica que, además de inesperados, podrían ser totalmente desfavorables.

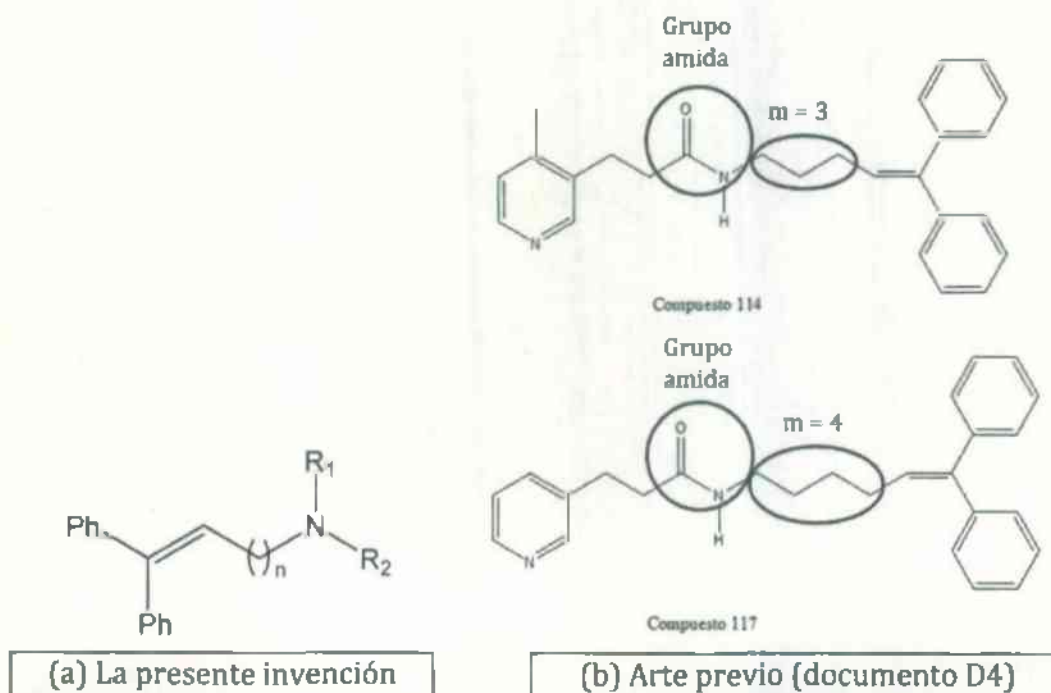
Ahora bien, desconocemos las razones por las cuales sería obvio reemplazar dicho grupo amida por un grupo amina, cuando la totalidad de las moléculas divulgadas en el citado documento D4 incorporan una porción **-C(O)-NH-(CH₂)₃i4-CH=C(Ph)₂** (**amida**) como elemento esencial y no existe ninguna instrucción o enseñanza orientada a reemplazar precisamente tal característica.

De hecho, consideramos que tales divulgaciones **alejan** al versado en la materia del objeto y alcance de la presente invención puesto que motivan abiertamente la inclusión de un **grupo amida** como parte esencial de tales moléculas, hecho que evidentemente se opone a la caracterización de la presente invención, la cual está provista, como bien se ha comentado, de un **grupo amina** en su lugar.

En consecuencia, afirmamos que el documento D4, además de mantener total silencio respecto a la inclusión del grupo **-NH-(CH₂)₃i4-CH=C(Ph)₂ (amina)** característico de la presente invención, **alejaría** al versado en la materia del objeto de la misma ya que sugiere de manera puntual la presencia de un **grupo amida**, el cual se encuentra completamente fuera del alcance de la materia aquí reivindicada, razón por la que afirmamos que ésta no es de ninguna manera obvia a la luz de tales enseñanzas.

Por otro lado, es preciso señalar que más allá de la diferencia ya comentada, los compuestos de la presente solicitud no se diferencian de los compuestos 114 y 117 del documento D4 únicamente por la presencia de una amina en lugar de una amida, sino que la transformación de la amida de tal anterioridad derivaría en un compuesto de fórmula (I) en donde m es igual a 3, tal y como se ilustra a continuación:

Figura 4. Comparación estructural de la presente invención frente a los compuestos divulgados en el documento D4.



Según demuestran estas figuras, las diferencias existentes entre la presente invención y las anterioridades descritas en el documento D4 demuestran que estas últimas exceden el alcance de la materia reivindicada del mismo modo en que se expuso previamente en lo referente a la novedad de la presente invención respecto a los documentos D1 a D3, hecho que ratifica que el arte previo citado falla completamente en sugerir o motivar de algún modo el desarrollo de la presente invención.

En vista de lo anterior, reiteramos que las divulgaciones del citado documento D4 **alejarían** una vez más al versado en la materia de la presente invención al motivar de manera explícita el desarrollo de un compuesto de Fórmula (I) que comprende una porción $-[[CH(R_3)]_m-R_4]$ en donde $m = 3$ o $m = 4$, condición que se encuentra particularmente excluida del alcance de la presente invención.

Ahora bien, considerando la totalidad de referencias citadas por el señor Examinador, afirmamos que similar al caso del documento D4, los documentos D1, D2 y D3 **alejarían** al versado en la materia al sugerir una caracterización estructural que dista de la materia reivindicada y que en todo caso se encuentra fuera de su alcance, razón por la que concluimos que las anterioridades en mención tampoco constituyen sustento suficiente a la objeción del señor Examinador, cuyo retiro solicitamos respetuosamente.

En concreto, solicitamos sea tenido en cuenta que tras de fallar en sugerir o motivar de algún modo la caracterización estructural que da origen a la presente invención, ninguno de los documentos D1 a D3 menciona o sugiere la utilidad de los compuestos que describen para **tratar enfermedades inmunitarias o cáncer**, por lo que es evidente que dicho versado en la materia no hubiera contado con ninguna motivación que lo llevara a consultar dichos documentos a la hora de modificar la estructura de los compuestos descritos en el documento D4 con la intención de desarrollar nuevos fármacos dirigidos a tal blanco terapéutico.

Como muestra de este hecho, nos permitimos resaltar que:

- El documento D1 se refiere a antagonistas de receptores de calcio, útiles como **vasoconstrictores** o como **inhibidores de la agregación de plaquetas**;
- El documento D2 se refiere a inhibidores del receptor sigma, los cuales presuntamente servirían para tratar una multitud de enfermedades, hecho que no se encuentra confirmado dada la ausencia de datos experimentales que lo corroboren;
- El documento D3 constituye una publicación científica que investiga y aborda diferentes síntesis orgánicas, guardando total silencio respecto a algún tipo de actividad biológica.

De acuerdo con lo dicho, insistimos en que la objeción del señor Examinador carece de todo fundamento y solicitamos sea reconsiderada en vista de que no existen enseñanzas o divulgaciones en el ate previo relativo al campo técnico que insten a la persona normalmente versada en la materia al desarrollo de moléculas como las aquí descritas, o que brinden una expectativa de éxito razonable asociada a su caracterización específica.

Por tanto, solicitamos respetuosamente sean retiradas todas y cada una de las objeciones que perjudican la patentabilidad de la presente invención, la cual hemos demostrado cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo muy a pesar de las divulgaciones del estado de la técnica definido por los documentos D1 a D4 ya analizados.

Más allá de esto, y como consecuencia a las afirmaciones y conjeturas manifestadas por el señor Examinador a lo largo de su examen, consideramos oportuno expresar que según el Artículo 14 de la Decisión 486, la patentabilidad de una invención se ve definida por el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; por lo que la existencia de un efecto técnico sorprendente no corresponde a un requisito de patentabilidad como tal sino que este hecho es considerado como un indicio adicional de nivel inventivo (Instructivo de

Patentabilidad, Numeral 2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo, página 74).

Con base en lo anterior, es evidente que la ausencia de dicho efecto técnico sorprendente no implica necesariamente la ausencia de nivel inventivo y que, por tanto, las afirmaciones del señor Examinador en torno a la supuesta falta de nivel inventivo por parte de la invención carecen de todo fundamento.

Por último, como consideración final y en complemento de la argumentación precedente, nos permitimos señalar que en el documento *International Preliminary Report on Patentability* (IPRP) adjunto al presente memorial se reconoce abiertamente el cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo de toda la materia reivindicada en fase internacional (PCT/EP2011/070620).

Puntualmente, es de notar que a lo largo de dicho IPRP también se citó el documento D4 como estado de la técnica más cercano a la presente invención a la hora de evaluar el nivel inventivo de la misma. Sin embargo, contrario a la posición tomada por su Despacho, la opinión escrita que acompaña el reporte en mención revela que si bien dicho documento D4 constituye el estado de la técnica cercano a la invención, sus enseñanzas no son relevantes para el estudio del nivel inventivo de la invención, a partir de lo cual reconoce la actividad inventiva de toda la materia reivindicada.

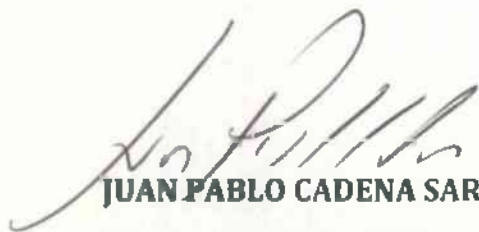
De la mano con lo anterior, afirmamos que dadas las modificaciones y restricciones practicadas al actual pliego reivindicatorio, la materia aquí consignada representa una limitación importante con respecto de la materia reivindicada en fase internacional y evaluada en el citado IPRP, por lo que consideramos las conclusiones de la Autoridad de Búsqueda Internacional son también aplicables al nuevo juego de reivindicaciones y deberían, por tanto, servir de sustento adicional a la argumentación expuesta a lo largo del presente memorial.

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

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

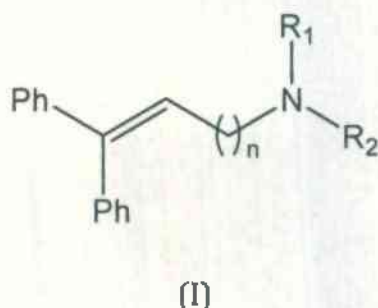
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo:



en la que:

Ph es fenilo;

n es 2, 3 ó 4;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R₂ es un radical de fórmula -[CH(R₃)]_m-R₄], en la que

m es 1;

R₃, cuando sea apropiado, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₆;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en un radical heteroarilo sustituido o no sustituido de 3 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y un radical arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono sustituido,

seleccionándose dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, I, trifluorometilo, ciano, -OR_c, -SR_d; en los que R_c y R_d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y trifluorometilo;

si R_1 y/o R_3 son distintos de hidrógeno, entonces R_4 también puede ser fenilo no sustituido;

o

R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido de 3 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dichos sustituyentes son tal como se definieron anteriormente

con la condición de que:

2-[(4,4-difenil-but-3-enilamino)-metil]-fenol,

3-[(4,4-difenil-but-3-enilamino)-metil]-fenol,

5-[(4,4-difenil-but-3-enilamino)-metil]-2-metoxifenol,

4-[(4,4-difenil-but-3-enilamino)-metil]-2,6-difluoro-fenol,

bencil-(5,5-difenil-pent-4-enil)-etil-amina,

6-cloro-9-(4,4-difenil-but-3-enil)-9H-purina,

9-(4,4-difenil-but-3-enil)-9H-purin-6-ilamina, y

5-(4,4-difenil-but-3-enil)-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]piridin-3-ol

no estén incluidos en la fórmula (I).

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que: R_2 es un radical de fórmula - $[[CH(R_3)]_m-R_4]$, en la que

m es 1;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fenilo y alquilo C_1-C_6 ;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en

un radical fenilo sustituido con $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, F, Cl, Br, I, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o $-\text{CN}$; y

un radical tiofenilo, furanilo, piridinilo y benzoimidazolilo no sustituidos;

o si R_1 y/o R_3 son distintos de hidrógeno, entonces R_4 también puede ser fenilo no sustituido;

o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo benzoimidazolilo sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo imidazolilo no sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R_1 es hidrógeno;

R_2 es un radical de fórmula $-\text{[CH(R}_3\text{)]}_m\text{-R}_4$, en la que

m es 1;

R_3 es hidrógeno;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en

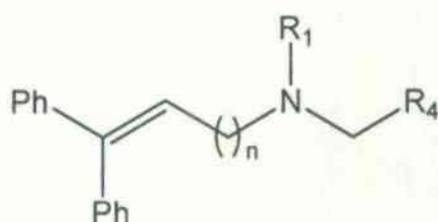
un radical fenilo sustituido con $-\text{OCF}_3$, F, Cl, Br o I; y

un radical tiofenilo, furanilo y benzoimidazolilo no sustituidos;

o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo benzoimidazolilo sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo imidazolilo no sustituido;

o una sal del mismo.

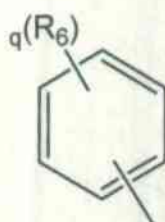
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de fórmula (IA), o una sal del mismo



(IA)

en la que Ph, n, R₁ y R₄ son tal como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

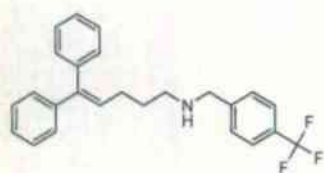
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ es un heteroarilo no sustituido o un heteroarilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en tienilo, furilo, piridilo y 1H-bencimidazol.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical seleccionado del grupo que consiste en 1H-bencimidazol, y 1H-imidazol.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es un grupo de fórmula (VII)



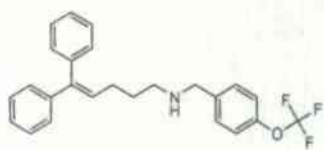
(VII)

en la que R₆ se selecciona del grupo que consiste en -OCF₃, O-alquilo C₁-C₃, F, Cl, Br, I y -CN; y q es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2 ó 3, y dicho grupo de fórmula (VII) está unido al resto de la molécula a través de cualquiera de las posiciones libres.

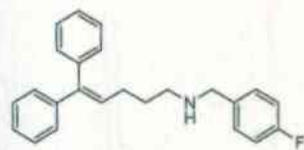
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₁ es hidrógeno o metilo.
9. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



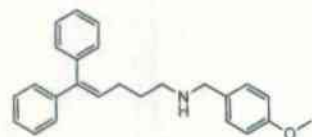
Compuesto 1
(sal de clorhidrato)



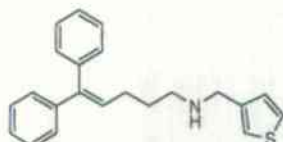
Compuesto 2
(sal de clorhidrato)



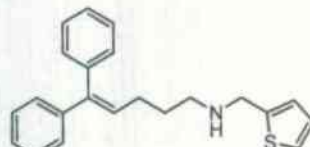
Compuesto 3
(sal de clorhidrato)



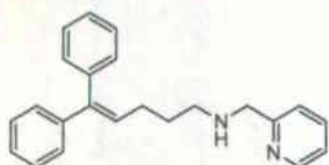
Compuesto 4
(sal de clorhidrato)



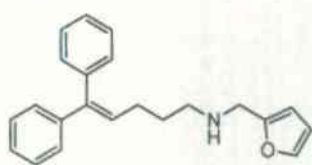
Compuesto 5
(sal de clorhidrato)



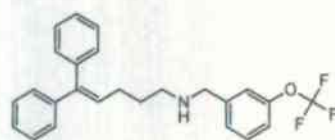
Compuesto 6
(sal de clorhidrato)



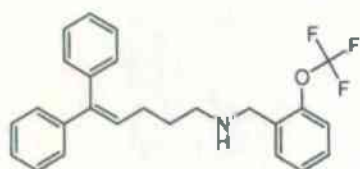
Compuesto 7
(sal de clorhidrato)



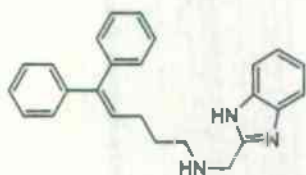
Compuesto 8
(sal de clorhidrato)



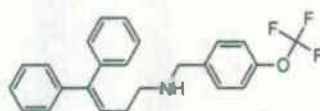
Compuesto 9
(sal de clorhidrato)



Compuesto 10
(sal de clorhidrato)



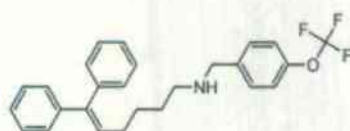
Compuesto 11
(sal de clorhidrato)



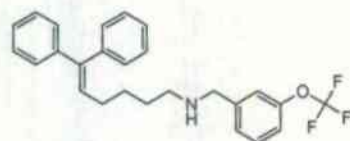
Compuesto 12
(sal de clorhidrato)



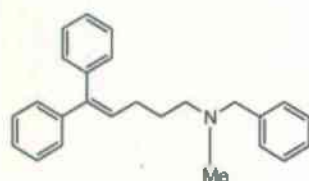
Compuesto 13
(sal de clorhidrato)



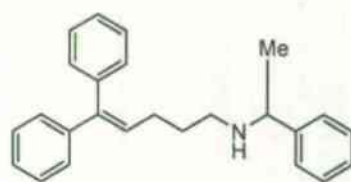
Compuesto 14
(sal de clorhidrato)



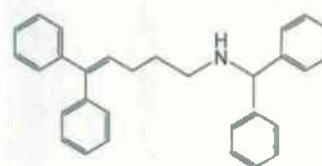
Compuesto 15
(sal de clorhidrato)



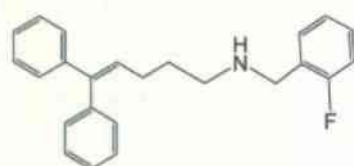
Compuesto 16
(sal de clorhidrato)



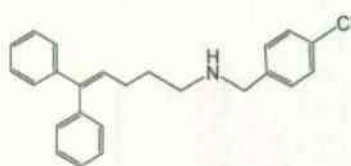
Compuesto 17
(sal de clorhidrato)



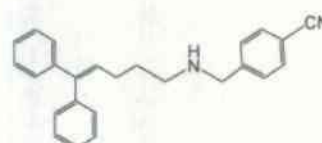
Compuesto 18
(sal de clorhidrato)



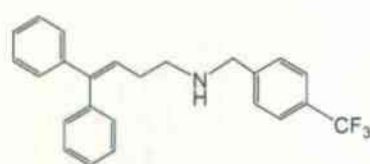
Compuesto 19
(sal de clorhidrato)



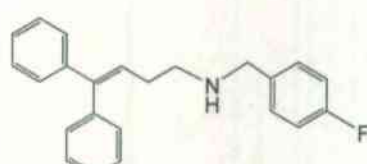
Compuesto 20
(sal de clorhidrato)



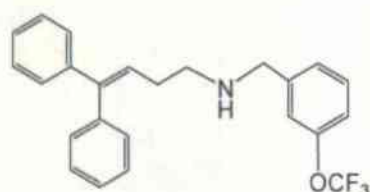
Compuesto 21
(sal de clorhidrato)



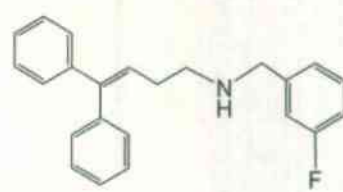
Compuesto 22
(sal de clorhidrato)



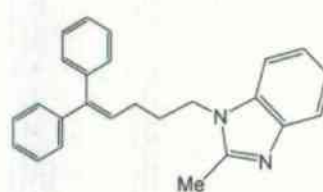
Compuesto 23
(sal de clorhidrato)



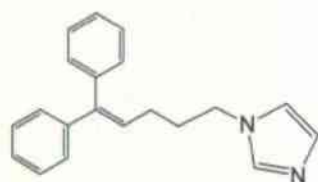
Compuesto 25
(sal de clorhidrato)



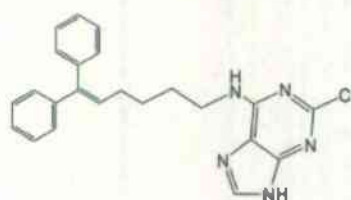
Compuesto 26
(sal de clorhidrato)



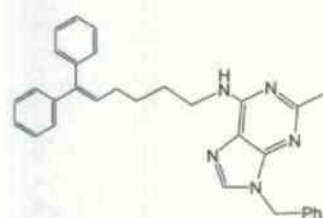
Compuesto 27



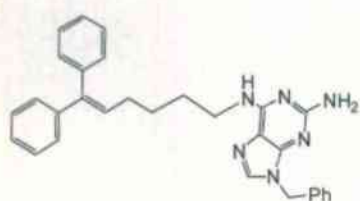
Compuesto 28



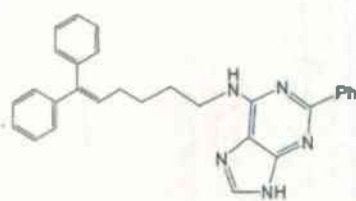
Compuesto 29



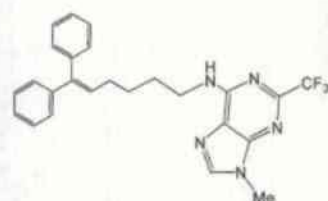
Compuesto 30
(sal de clorhidrato)



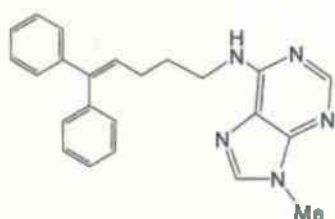
Compuesto 31



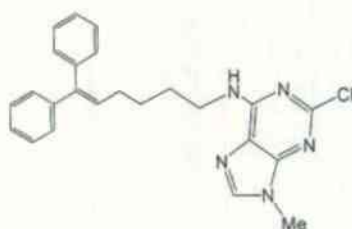
Compuesto 32



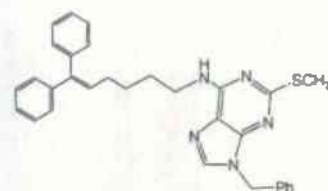
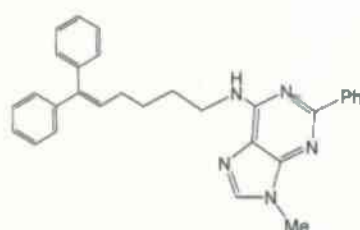
Compuesto 33



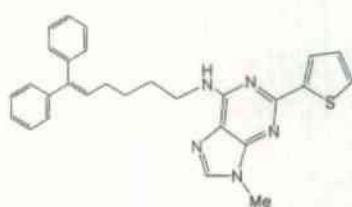
Compuesto 34



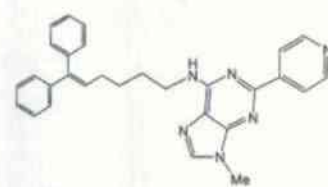
Compuesto 35

Compuesto 36
(sal de clorhidrato)

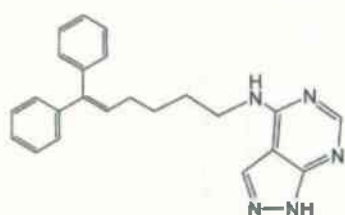
Compuesto 37



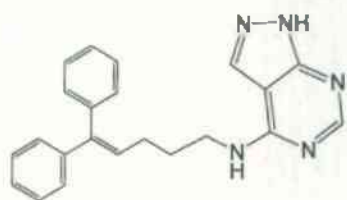
Compuesto 38



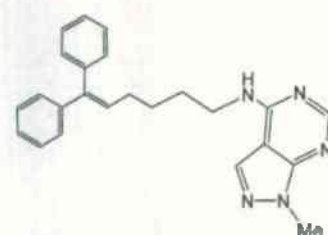
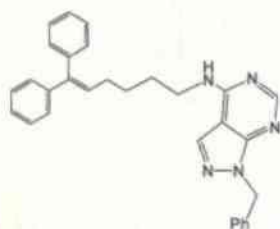
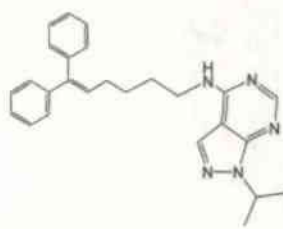
Compuesto 39



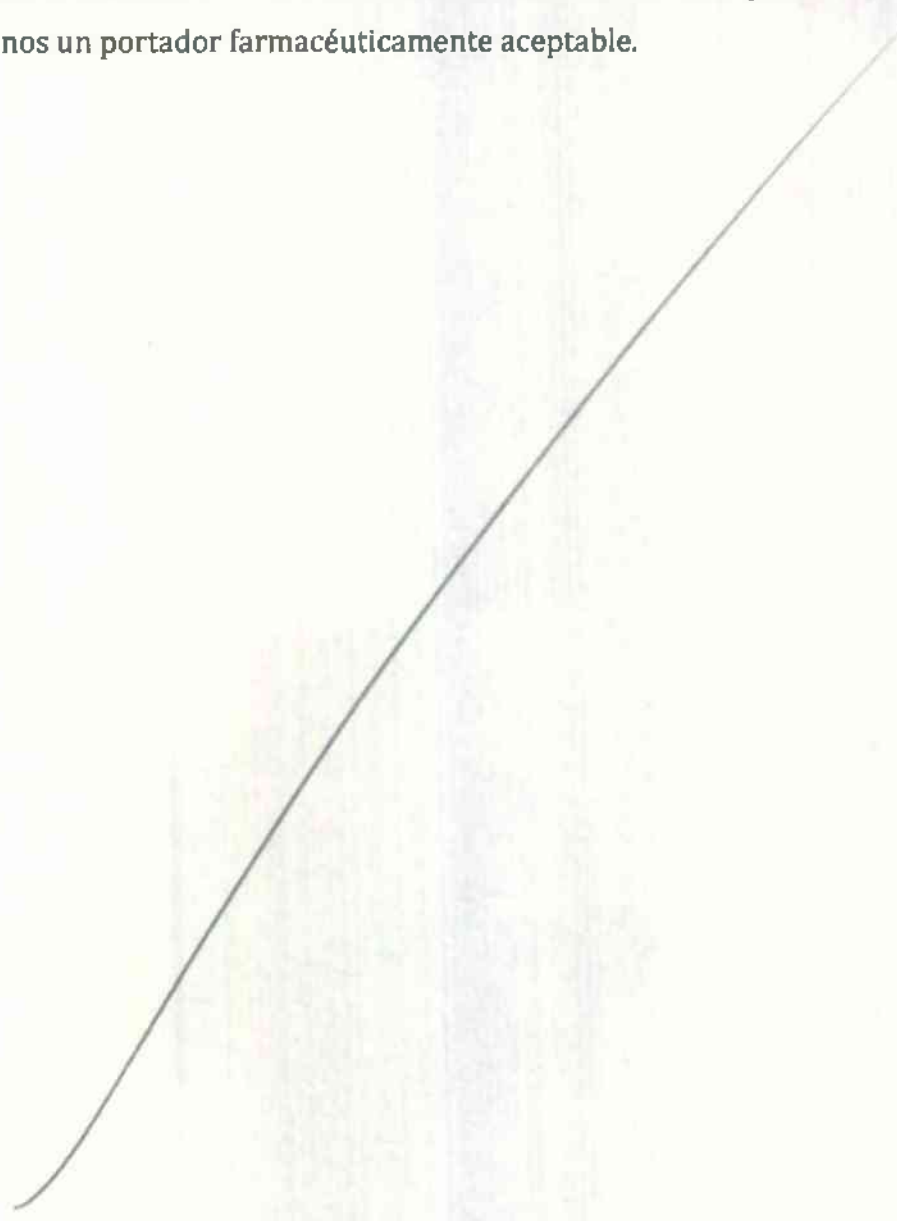
Compuesto 40



Compuesto 41

Compuesto 42
(sal de clorhidrato)Compuesto 43
(sal de clorhidrato)Compuesto 44
(sal de clorhidrato)

o una sal del mismo.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference P5629PC00	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2011/070620	International filing date (day/month/year) 22 November 2011 (22.11.2011)	Priority date (day/month/year) 23 November 2010 (23.11.2010)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant FAES FARMA, S.A.			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis 3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Date of issuance of this report 28 May 2013 (28.05.2013)
Facsimile No. +41 22 338 82 70		Authorized officer Yolaine Cussac
Form PCT/IB/373 (January 2004)		e-mail: pt05.pct@wipo.int

23

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2011/070620

International filing date (day/month/year)
22.11.2011

Priority date (day/month/year)
23.11.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/137 A61K31/341 A61K31/381 A61K31/4184 A61K31/4402 A61K31/519 A61K31/52 C07C211/27
C07C211/29 C07C217/58 C07C255/58 C07D233/58 C07D235/08 C07D473/16 C07D473/34 C07D473/40

Applicant
FAES FARMA, S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3018

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Scheid, Günther

Telephone No. +31 70 340-2397



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **24**
PCT/EP2011/070620

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

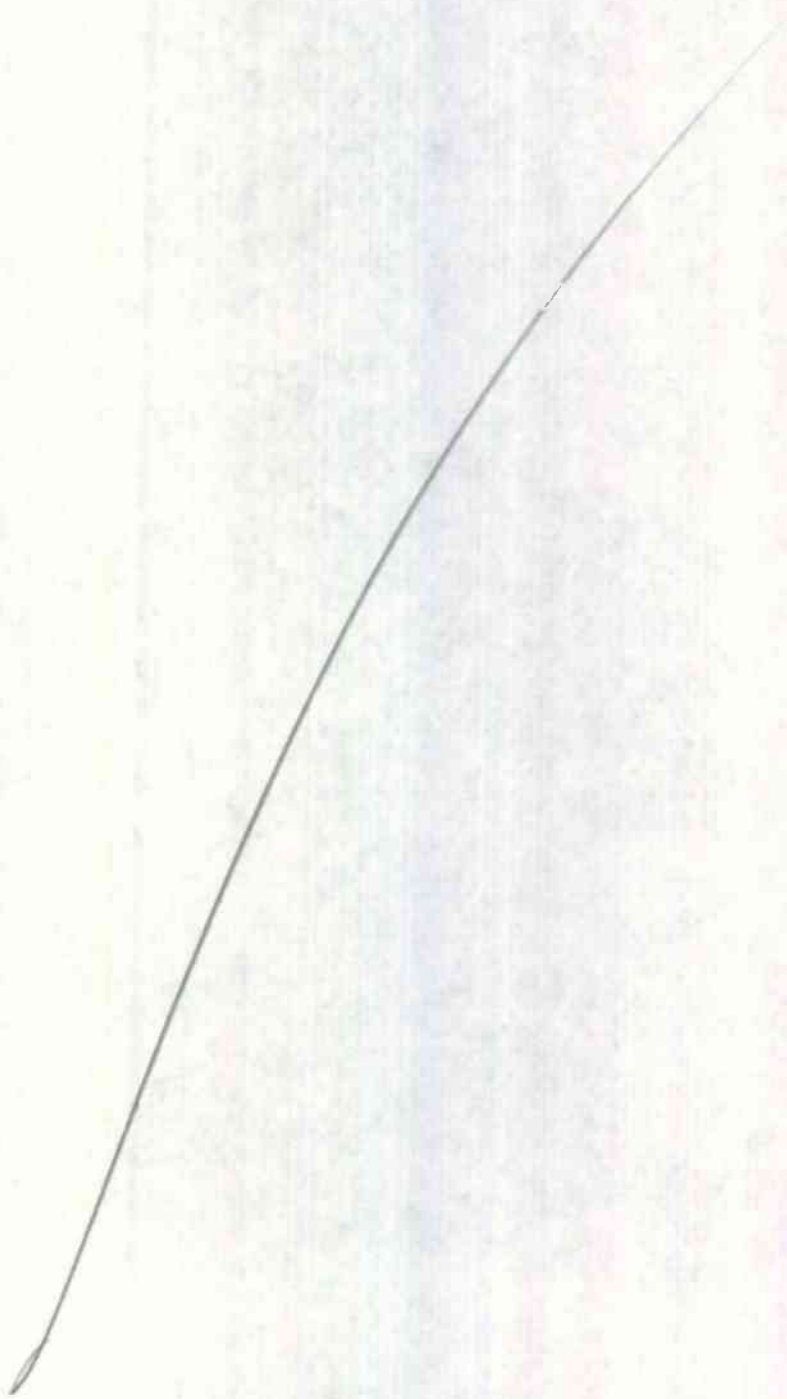
2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet



Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1 US 7 320 993 B1 (BIEDERMANN ELFI [DE] ET AL) 22 January 2008
(2008-01-22)

1 Novelty and inventive step

The present application meets the requirements of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 1-15 is new within the meaning of Article 33(2) PCT and does involve inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D1 has been found being the closest prior art, which discloses compounds 114 and 117 (column 73 and 74) and their use as cytostatic agents in the treatment of various types of tumors (col. 1, lines 15-20), which differ from the compounds of claim 1 of the present invention that they are amides of formula Pyridine-3-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)_{3,4}-CH=C(Ph)₂, rather than amines of formula Pyridine-3-CH₂-NH-(CH₂)_{3,4}-CH=C(Ph)₂.

Therefore, subject-matter of claim 1 is novel.

There is no technical effect achieved with this difference, since both classes of compounds show therapeutic use against different types of tumors (see column 129, lines 31-42 of D1 and claims 14 and 15 of the present application).

Therefore, the objective technical problem to be solved by the present invention is the provision of further, alternative anticancer agents.

The solution proposed in claim 1 of the present application is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT). The inventive feature of D1 is the fragment 3-Py-A-C(O)-NH-, thus generally a 3-Pyridylalkane, alkene or alkine carboxamide, formed by a broad variety of amines, amongst which merely a few (compounds 114 and 117) represent the feature Ph₂C=C-(CH₂)_x-

NH- of the present invention. The skilled person, therefore, would have had no indication in D1 to use this specific amine-fragment as the starting point in the development of further anticancer agents. Furthermore, even with this information at hand, the skilled person would have no incentive to replace the amide by an amine.

Since the compounds of independent claim 1 are novel and inventive, the compounds of dependent claims 2-9 are novel and inventive, too. Furthermore, compositions comprising the compounds according to claim 10 and the compounds for use as a medicament according to claims 11-15 are considered being novel and inventive.

2 Industrial applicability

Subject-matter of present claims 1-15 is considered being industrially applicable.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

Claims 1, 3 and 9-13 refer to a "prodrug" of the compound of formula I. The term prodrug has no commonly recognised meaning and is meant to cover all kind of compounds which are "in vivo" metabolised to compounds of formula Ia, i.e. a result to be achieved. No test methods are known which allow to verify without undue burden if a compound is embraced by the claim or not. Such a claim would impose a severe and undue burden on those wishing to ascertain the scope of the exclusive right, which would be contrary to Art. 6 PCT.

Claim 12 is directed to compounds of formula (I). However, the definition of m being 0, 1 or 2 in claim 12 extends beyond the scope of the compounds of formula (I) as defined by independent claim 1, which results in unclarity of claims 1 and 12 (Article 6 PCT).