

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 8-117545- -12                                | FECHA: 2013-02-06 10:59:28                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 6                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA  
office@olartemoure.com

Asunto: Radicación: 8-117545- -12  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 1923  
Folios: 6

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2007/068292 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 04/05/2007        |            |   |                               |  |

1. Documentos estudiados

|                   |                  |                   |
|-------------------|------------------|-------------------|
| Descripción:      | Folios 70 a 145  | 04/Noviembre/2008 |
| Reivindicaciones: | Folios 146 a 159 | 04/Noviembre/2008 |
|                   | Folios 201 a 213 | 14/Noviembre/2008 |
|                   | Folios 244 a 251 | 27/Diciembre/2012 |
| Prioridad:        | US 60/797,949    | 05/Mayo/2006      |

2. Análisis de la Prioridad

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

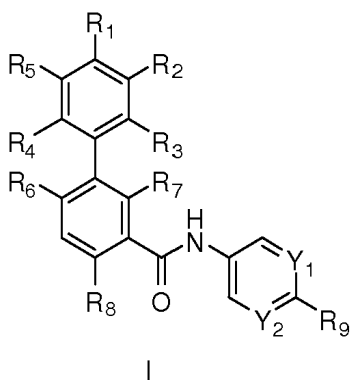
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE N-(FENIL/PIRIDINA-3-IL PIRIMIDIN-5-IL) BIFENIL-3-CARBOXAMIDA COMO MODULADORES DE LA VIA HEDGEHOG” (modificado en el folio 218).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles que modulen la actividad de la senda de señalización de Hedgehog e inhiban los estados de crecimiento aberrantes relacionadas con esta actividad que dan como resultados tipos específicos de cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula

(I)



(Ver folio 71)

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 213/75 // 401/04 // 405/12 // 409/12 // 413/04 // 295/135 // 295/26 // 239/49 ; A 61 K 31/4433 ; C 07 C 233/65 // 233/75; A 61 P 35/00

#### 4. De la Solicitud de Patente

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

La reivindicación 1 no es clara cuando se utiliza el término “opcionalmente” el cual no es limitativo ni preciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto. Igual observación aplica para la reivindicación 3.

Las reivindicaciones 6 y 7 no definen un nuevo compuesto diferente al compuesto reclamado en la reivindicación 5 puesto que no se especifica cual es la sal o el estereoisómero que se reclama ni se encuentra sustento en la descripción acerca del efecto logrado por una sal determinada o un estereoisómero determinado de dicho compuesto. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

#### 5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 05 de mayo de 2006.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem              | Documento    | Título                                          | Fecha de Publicación |
|-------------------|--------------|-------------------------------------------------|----------------------|
| D1 <sup>[1]</sup> | WO2006028958 | Pyridyl Inhibitors of Hedgehog Signalling       | 16/Marzo/2006        |
| D2 <sup>[2]</sup> | WO2006044975 | Compositions and their Use as Anti-Tumor Agents | 27/Abril/2006        |

El documento D1 divulga un compuesto derivado de piridina de la fórmula (I) útil en la inhibición de la señalización de Hedgehog (Pág. 3, líneas 25 –30)

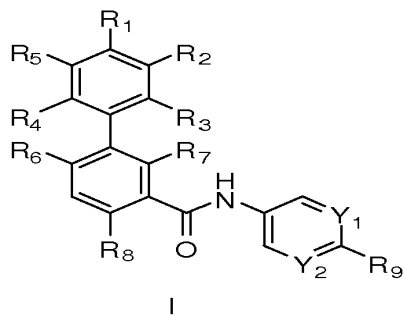
El documento D2 divulga un compuesto de la fórmula (I) útiles para el tratamiento de tumores (Pág. 3, líneas 20 –28)

1[]URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006028958A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060316&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006028958A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060316&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)  
2[]URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006044975A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060427&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006044975A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060427&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

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



(Ver folios 244 a 246)

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

| SOLICITUD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | D2                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">I</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                              |
| Sustituyente bifenilo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Y es ausente, A es fenilo (Pág. 13 línea 25)                                                                                                                                                                                                                                                                 | Z es seleccionado de fenilo o bifenilo sustituido (Pág. 2 línea 25 a Pág. 3 línea 5)                                         |
| C(O)NH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | X es C(O)NR <sub>4</sub> (Pág. 4 línea 3) ,<br>R <sub>4</sub> es hidrógeno (Pág. 4 línea 20)                                                                                                                                                                                                                 | C(O)NR <sub>6</sub> , R <sub>6</sub> es hidrógeno (Pág. 2 línea 3)                                                           |
| <p style="text-align: center;">Fenilo, Piridina o Pirimidina</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>R<sub>1</sub> es carbociclo o heterociclo (Pág. 4 línea 11)</p> <p>R<sub>1</sub> es fenilo, piridina o pirimidina (Págs. 16 y 17, Fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb y IIIc)</p>                                                                                                                               | R <sub>10</sub> es arilo o heteroarilo (Pág. 2 línea 6)                                                                      |
| R <sub>9</sub> se selecciona de –S(O) <sub>2</sub> R <sub>11</sub> , OR <sub>11</sub> , –NR <sub>12a</sub> R <sub>12b</sub> y R <sub>11</sub> donde R <sub>11</sub> se selecciona a partir de sulfonomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxozepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo y 1,4-diazepan-1-ilo; y R <sub>12a</sub> y R <sub>12b</sub> se seleccionan independientemente a partir de isobutilo, hidroxi-etilo. | R <sub>1</sub> es sustituido por (R <sub>6</sub> ) <sub>0</sub> en donde R <sub>6</sub> es heterociclo (Ej: morfolino, N-metil-piperazin-4-il, N-acetil-piperazin-4-il, 1H-1,2,4-triazol) (Pág. 17 líneas 29 y 30), alquilamino (Ej: i-butilamino (Pág. 17 líneas 30 a 33), sulfonilo (Pág. 18 líneas 5 a 7) | R <sub>10</sub> es opcionalmente sustituido por arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo (Pág. 2 líneas 6 a 18) |

| SOLICITUD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>R<sub>1</sub> se selecciona de ciano, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo sustituido por halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo sustituido por halógeno, dimetil-amino, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquil-sulfanilo, y piperazinilo opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales de C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo.</p> <p>R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, ciano, halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo sustituido por halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo sustituido por halógeno, y dimetil-amino;</p> <p>R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo</p> | <p>R<sub>3</sub> es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro de alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo o heterociclo donde cada , alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfuro de alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi (Pág. 4 líneas 15 a 19)</p> <p>m es 0-3 (Pág. 4 línea 21)</p> | <p>Cuando Z corresponde a un anillo de fenilo sustituido, este anillo es sustituido por sustituyentes R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>12''</sup> y R<sup>12'''</sup> en donde R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>12''</sup> y R<sup>12'''</sup> se seleccionan de hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, hidroxilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitro, -CN, -C(O)OR, -NH-C(O)R', -C(O)-NHR', -SR, -SO<sub>2</sub>R y CO<sub>2</sub>R (Págs. 2 y 3, Pág. 4 líneas 1 a 5)</p> |
| <p>R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo sustituido por halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo; con la condición de que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> no son ambos hidrógeno.</p> <p>R<sub>8</sub> es hidrógeno</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>R<sub>2</sub> es halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo o alcoxi cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfinilo, o alcoxi (Pág. 4 líneas 13 y 14)</p> <p>n es 0-3(Pág. 4 línea 22)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Y es CR<sub>2</sub> (Pág. 1 línea 30)</p> <p>R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son seleccionados de hidrógeno o halógeno (Pág. 2 línea 2)</p> <p>R<sub>1</sub> es seleccionado de hidrógeno, alquilo de bajo peso o halógeno (Pág. 2 línea 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

El documento D1 divulga un compuesto derivado de piridina de la fórmula (I) útil en la inhibición de la señalización de Hedgehog (Pág. 3, líneas 25 –30)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en el anillo de piridina involucrado en este compuesto en lugar del anillo de fenilo.

El documento D2 divulga un compuesto de la fórmula (I) útiles para el tratamiento de tumores (Pág. 3, líneas 20 –28)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D2 consiste en que este documento no divulga específicamente un compuesto carboxamida comprendiendo un grupo bifenilo sobre la porción carboxi y un anillo de fenilo, piridina o pirimidina sobre el átomo de nitrógeno.

El efecto que logra el incluir el grupo bifenilo sustituyendo la porción carboxi del enlace carboxamida es que proporciona nuevos compuestos alternativos útiles para el tratamiento de tipos específicos de cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar nuevos compuestos alternativos útiles para el tratamiento de tipos específicos de cáncer”.

Sin embargo, la utilización de un grupo bifenilo sobre la porción carboxi del enlace carboxamida en compuestos anticancerígenos ya está sugerida en el documento D2 que divulga anillos de fenilo sustituidos como sustituyente Z (Págs. 2 y 3) permitiendo la formación de un grupo bifenilo. Este anillo de fenilo divulgado como sustituyente Z difiere del compuesto reclamado en la definición del sustituyente R<sup>1</sup> (del compuesto reclamado) el cual corresponde a se selecciona de ciano, halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo sustituido por halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoxilo sustituido por halógeno, dimetil-amino, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquil-sulfanilo, y piperazinilo opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales de C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo mientras en el compuesto de D1 corresponde a grupos alquil carbonilo, nitro, dimetilamino sulfonilo, N-metil-piperazinil-carboxi, sulfinil, alquilsulfinil y halógeno; o en el sustituyente R<sup>2</sup> en las estructuras en las cuales la definición del sustituyente R<sup>1</sup> del compuesto reclamado se traslapa con la definición del sustituyente R<sup>12''</sup> del compuesto divulgado en el

documento D1. El sustituyente R<sup>2</sup> del compuesto reclamado se selecciona a partir de hidrógeno, ciano, halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alquilo sustituido por halógeno, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoilo, C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub> alcoilo sustituido por halógeno, y dimetil-amino; Dicho sustituyente en el compuesto divulgado en el documento D1 corresponde a grupos hidroxilo, alcóxicarbonilo o carboxamida; Sin embargo una persona normalmente versada en la materia fácilmente podría inferir sin realizar mucho esfuerzo de su parte la modificación de los sustituyentes sobre el grupo farmacofórico principal correspondiente a un compuesto carboxamida sustituido en su porción carboxi por un grupo bifenilo y por un anillo aromático o heteroaromático sobre el átomo de nitrógeno utilizando los sustituyentes reclamados como R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> ampliamente conocidos en el estado de la técnica para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud por lo cual se considera obvia. De esta manera el documento D2 proporciona las enseñanzas suficientes para modificar la estructura del compuesto divulgado en el documento D1 que se refiere a un compuesto útil como inhibidor de la señalización de Hedgehog el cual según lo sugerido en la descripción y en los ejemplos puede corresponder a un anillo de fenilo piridinil sustituido enlazado mediante un grupo carboxamida a un anillo aromático o heteroaromático en tratamiento de enfermedades cancerígenas, teniendo en cuenta que la descripción de dicho documento divulga el grupo C(O)NR<sub>4</sub> como grupo X aun cuando los ejemplos en su mayoría utilicen el grupo NR<sub>4</sub>C(O); Por consiguiente el documento D2 proporciona enseñanzas para obtener nuevos compuestos anticancerígenos pese a no divulgar específicamente que el mecanismo de acción corresponda a la modulación de la actividad de la senda de señalización de Hedgehog. Con base al compuesto divulgado en el documento D2 la persona normalmente versada en la materia encontraría la motivación suficiente para sustituir el anillo de piridina del compuesto divulgado en el documento D1 por un anillo de fenilo y obtener de esta forma el grupo bifenilo del compuesto reclamado teniendo en cuenta la conocida relación bioisostérica existente entre el anillo de fenilo y el anillo de piridina<sup>3</sup> incluso si el anillo de piridina es la única entidad específicamente descrita en la fórmula Markush general de fórmula (I) divulgada en el documento D1. El sustituyente R<sup>9</sup> del compuesto reclamado se encuentra completamente sugerido según las definiciones del sustituyente R<sup>6</sup> en el documento D1 y de los sustituyentes del anillo R<sup>10</sup> del documento D2. Conforme a los anteriores argumentos se puede concluir que la solicitud carece de nivel inventivo de acuerdo a las enseñanzas proporcionadas por los documentos D1 y D2.

En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 8 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

En consecuencia las reivindicaciones 1 – 8 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

## 7. Conclusión

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2006028958 | 1 – 8                      | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO2006044975 | 1 – 8                      | Nivel Inventivo      |

3 Lidia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49. “Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design”

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

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

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

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



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-02-12

Elaboró: Rodolfo Cadena Amaya  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo