

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 9-57915- -11                                 | FECHA: 2013-02-28 10:13:10                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 7                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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

Asunto: Radicación: 9-57915- -11  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 4157  
Folios: 7

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| 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/US2007/024985 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 05/12/2007        |            |   |                               |  |

1. Documentos estudiados

|                            |                  |                                  |
|----------------------------|------------------|----------------------------------|
| Descripción:               | Folios 144 a 335 | 04/Junio/2009                    |
| Reivindicaciones:          | Folios 336 a 362 | 04/Junio/2009                    |
| Oposiciones:               | Folios 391 a 411 | Lafranco S.A.<br>15/febrero/2011 |
| Respuesta del solicitante: | Folios 429 a 431 | 12/febrero/2013                  |
| Prioridad:                 | US 60 873 090    | 5/Diciembre/2006                 |

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE 2,3-DIHIDROIMIDAZO[1,2-C] QUINAZOLINA SUSTITUIDOS DE UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS HIPERPROLIFERATIVOS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA ANGIOGÉNESIS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevos compuestos con actividad fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/517, A01N43/54.

#### **4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))**

El objeto de las reivindicaciones 35 a 44 no es patentable porque reclaman un método de tratamiento terapéutico.

#### **5. De la solicitud de patente**

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

La reivindicación 1 y sus dependientes no son concisas porque utilizan términos como heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, ente otros y las expresiones “opcionalmente al menos”, “opcionalmente uno o más átomos”, “que se puede sustituir opcionalmente con uno o más grupos”, que son ambiguos y no permiten diferenciar de manera inequívoca la materia reclamada con la del arte previo. También se observa que de los solvatos e hidratos no se encuentra soporte ya que no se divulga los métodos, solventes, etc., que permitan llegar a la formación de los mismos.

La reivindicación 30 esta caracterizada por un uso y no por los componentes que la constituyen como son principio(s) activo(s) y excipiente(s).

La reivindicación 31 no es concisa porque no define cuanto (s) ni cual (es) es (son) el (los) compuesto (s) activo (s) adicional (es).

La reivindicación 32 no es concisa porque no define el compuesto activo adicional por su nombre químico o estructura sino por su actividad farmacológica; de tal manera que podría ser cualquier compuesto que hoy o a futuro presente una de las actividades farmacológicas listadas.

La reivindicación 34 se encabeza por “una composición”, sin embargo se caracteriza por las partes de un equipo (kit) y por un uso.

##### **Descripción (Art 28 D 486)**

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla porque no se divulgan los componentes y las proporciones de cada principio activo en una misma composición, con la cual se logre un efecto sorprendente.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

#### **6. Análisis de la Oposición**

##### **Argumentaciones de Laboratorios Franco Colombiano S.A., Lafrancol S.A.**

Afirma el opositor que la solicitud de la referencia incumple os requisitos materiales de patentabilidad establecidos en la decisión 486, como son: novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Asimismo, asegura que las composiciones, y combinaciones farmacéuticas correspondientes a nuevos derivados sustituidos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c] quinazolina, como inhibidores de fosfotidilinositol-3-quinasa útiles ene le tratamiento de degeneración macular, glaucoma neovascular, psoriasis, hipertensión arterial, hipertrofia cardíaca, entre otras, son prácticas conocidas en la industria farmacéutica que no presentan novedad ni nivel inventivo así que sería inadecuado conceder un beneficio patentario.

También, asegura que las composiciones, de las cuales se hace referencia, que involucran agentes tales como Cisplatino, Capecitabina, Goserelina, Dutasteride, Rituximab, entre otros muchos, son conocidas en el sector farmacéutico por lo tanto no pueden pretender obtener el beneficio de patente, y para demostrar lo mencionado anexa información del “The Merck Index” en los folios 399 a 403, además menciona que Cisplatino fue patentada como lo muestran los documentos DE 2318020 y DE 2329485, Capecitabina en los documentos EP 602454 y US 5472949, la Goserelina en los documentos DE 2720245 y US 4100274, el Dutasteride en los documentos WO 9507927 y por último el Rituximab en los documentos WO9411026 y US 5763137. De otro lado, asegura que la solicitud reivindica combinaciones las cuales no se consideran invenciones, por cuanto no es nueva, no es inventiva y no tiene aplicación industrial.

### Respuestas del Solicitante

El solicitante afirma que su solicitud sí cumple con los requisitos de patentabilidad porque las composiciones son consideradas producto y el conocimiento de uno o varios de los componentes por separado no afectan la novedad ni la altura inventiva. Asimismo, menciona que aunque los principios activos adiconales a los compuestos de la invención tales como Cisplatino, Capecitabina, Goserelina, Dutasteride, Rituximab, se revelen en el “*The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals fourteenth edition, 2006*” no anticipan el objeto de la invención, ni tampoco los documentos de patente citados ya que no revelan todas las características de la invención. De otro lado, el solicitante se refiere al documento WO2004/029055 como citado en el informe de búsqueda internacional y concluye que los compuestos reclamados en la reivindicación 1 son nuevos e inventivos.

### Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; porque la materia reclamada se refiere a un compuesto de formula (I) y a la combinación de este con otro principio activo, y no a los principios activos (solos) citados por el opositor, por lo cual no se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

## 7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: diciembre 5 de 2006, y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

| N° | Documento                       | Título                                                                           | Fecha de Publicación* |
|----|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | US2006128732<br>(WO2004/029055) | Fused Azole-Pyrimidine derivatives                                               | Junio 15 de 2006      |
| D2 | US20040067942                   | Therapeutics combination of ERB B Kinase Inhibitors And antineoplastic Therapies | Abril 8 de 2004       |

D1<sup>1</sup> divulga un compuesto de fórmula (I) y composiciones que los contienen con actividad como inhibidores de PI3K para diversos tipos de cáncer (angiogénesis).

D2<sup>2</sup> divulga composiciones sinérgicas de compuestos inhibidores de tirosina quinasa con otro principio activo como gemcitabina, Paclitaxel, cisplatino, carboplatino, entre otros, (párr. 29, pág. 4).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

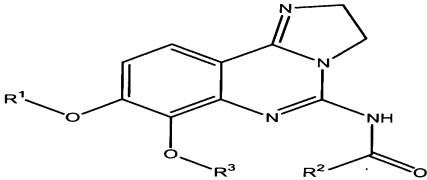
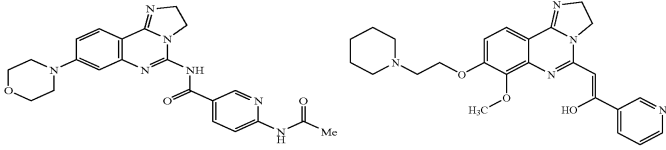
Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I) (págs. 193 a 195).

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

| Características esenciales                 | D1                                             |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula (I)                | compuestos de fórmula:                         |
| <br>Formula I                              | <br>Ia                      Ib                 |
| <br>Unión carboxamida al heteroarilo de R2 | <br>Comp. 1-19 (pág.23)                        |
| <br>R2=heteroarilo (piridina)              | <br>Comp. 1-20 (pág.23)                        |
|                                            | Unión con etenol al heteroarilo (piridina)<br> |

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20060615&CC=US&NR=2006128732A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060615&CC=US&NR=2006128732A1&KC=A1)  
 2[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US20040067942&ST=advanced&locale=en\\_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US20040067942&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

|                                                                                                    |                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Formula I</p> |  <p>Ej. 2-4 (párr. 460, pág.65)      Comp. 1-20 (pág.23)</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula Ia (párr.256, pág.8) y Ib (párr.277, pág.10), sus tautómeros, estereoisómeros y sales (párr.19, pág.2), tales como los compuestos 1-19, 1-20, 2-4,(P´GS.23, 65) entre otros, que tienen actividad como inhibidores de PI3K β, γ, (PÁRR.64, PÁG.3) y sus composiciones.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en la unión al heteroarilo en R2, que es por la carboxamida y no por un etenol.

No obstante la diferencia no se observa un efecto sorprendente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en D1 para obtener otro, alternativo, con la misma actividad”.

Sin embargo, el mismo documento ya divulgaba compuestos con la unión carboxamida y sustituciones alcoximorfolin y metoxi, tales como 2-4, 2-114 a 123 y 2-205 (págs. 88 a 90 y 107)

De otro lado, en la descripción de la presente solicitud se observa que los compuestos 12, 24, 48, 59, tienen actividad como inhibidores de PI3K α y β, con un IC50 mayor a 100nM y los compuestos 14,15,17,21,25,26,41,49,56,57,61,62,93 y 98, presentan un actividad como inhibidores de PI3K α y β entre 10 y 100nM, encontrándose dentro del alcance de la formula (I); así que los compuestos representados por la fórmula (I), tal como son reclamados en la reivindicación 1, no tienen nivel inventivo porque los datos de actividad que presentan se solapan con los de algunos de los compuestos del D1 (párr. 347, pág.15) que mostraron un IC50 menor que 100nM y un rango entre 500 y 2000 nM.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la unión carboxamida y las sustituciones reveladas en los compuesto, como 2-4, 2-114 a 123 y 2-205 de D1 en los compuestos 1-19 y 1-20 (entre otros) del mismo documento, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 29 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 33 reclama una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto activo adicional.

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

| Características esenciales     | D1                             | D2                                           |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Una composición que comprende: | Una composición que comprende: | Una composición que comprende:               |
| Un compuesto de fórmula (I)    | Un compuesto de fórmula (I)    | Un compuesto inhibidor de tirosina quinasa y |

|                                                                                                                                                                                                  |                           |                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Al menos un compuesto activo adicional seleccionado de, entre otros como: Gemcitabina, Paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, Capecitabina, etopósido, topotecan (págs. 213 a 217). | No menciona combinaciones | Gemcitabina, Paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, Capecitabina, etopósido, topotecan. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos como inhibidores de PI3K  $\beta$ ,  $\gamma$ , y sus composiciones.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que no menciona combinaciones con otros compuestos activos como los listados.

No obstante la diferencia no se observa un efecto sorprendente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones conocidas en D1 para obtener otra, alternativa, con la misma actividad”.

Sin embargo, en el documento D2 ya se divulgaban composiciones (combinaciones sinérgicas) entre un inhibidor de tirosina quinasa y otro componente activo como Gemcitabina, Paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, Capecitabina, etopósido, topotecan, para tratar diversos tipos de cáncer.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría otro componente activo como los divulgados en las combinaciones sinérgicas de D2 en las composiciones de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 33 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

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

| N° | Documento                       | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|---------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | US2006128732<br>(WO2004/029055) | 1-29 y 33 y 34             | Nivel Inventivo      |
| D2 | US20040067942                   | 33                         | Nivel Inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir 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.



**JESUS PERNEL GARCÍA GARCÍA**  
Director de Nuevas Creaciones (A)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-03-05

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo