

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13926**

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

Señor(a)
NATCO PHARMA LIMITED
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	x	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IN2014/000770				
Fecha de Presentación Internacional	11 de diciembre de 2014				

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

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0002266	7 de marzo de 2017
-------------	----------------	--------------------

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13926

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

Reivindicaciones:	NC2017/0002266	7 de marzo de 2017
	NC2017/0002266	24 de mayo de 2017
	NC2017/0002266	10 de agosto de 2018
Dibujos:	NC2017/0002266	7 de marzo de 2017

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 7 del capítulo reivindicatorio (NC2017/0002266 de 10 de agosto de 2018).

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE 5-[3-METIL-2-[(4-METILLSULFONILPIPERAZIN-1-IL)METIL]-7-MORFOLINOTIENO [2,3-C] PIRIDINIL COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA PI3” ((NC2017/0002266 de 24 de mayo de 2017).

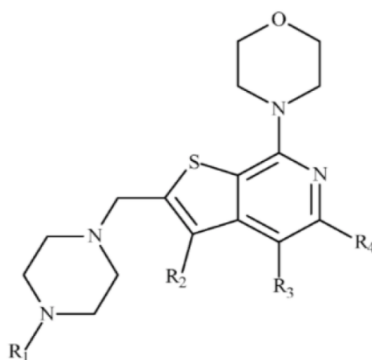
**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13926**

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una serie novedosa de compuestos como medicamentos contra el cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una serie novedosa de 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)-metil tieno [2, 3-c] piridinas sustituidas de la siguiente estructura de la fórmula I.



Fórmula I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 495/04, A61K 31/5377, A61P 35/00.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la publicación internacional 16 de junio de 2016, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13926**

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20090098135	Combinations of phosphoinositide 3-kinase inhibitor compounds and chemotherapeutic agents, and methods of use	2009-04-16
D3	US20060074102	Kinase inhibitors as therapeutic agents	2006-04-06

El documento D1 divulga derivados de pirimidina y su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). (Abstract).

<https://patents.google.com/patent/US20090098135A1/en?q=US20090098135>

El documento D3 divulga compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de quinasa. (Abstract)

<https://patents.google.com/patent/US20060074102A1/en?q=US20060074102>

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

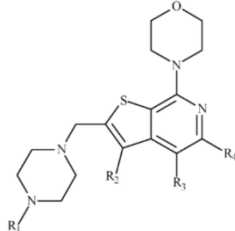
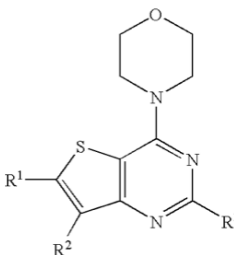
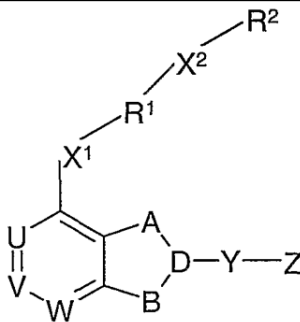
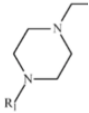
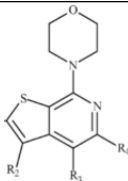
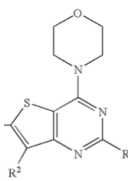
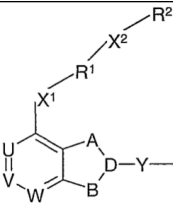
La reivindicación 1 consiste en: “Un compuestos de 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)metil tieno[2, 3-c]piridina de Fórmula I... (NC2017/0002266 de 10 de agosto de 2018).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13926

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

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

Características esenciales	D1	D3
 Fórmula I		
 R1 = alquil -C1-6, cicloalquil-C3 -C6, -	R1 = mNR10R11, heterociclilo C2-C20. R10 y R11 junto N al que se unen forman anillo heterocíclico C2-C20 sustituido con 1 o más, alquilo C1-C12. m = 1 (Reiv 1)	—Y—Z Y = alifático, Z = H, heterociclilo (Reiv 25)
 R2, R3 y R4 = -H, -OH, -SH, -halo, -amino, -CN,		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13926

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

nitro, -alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, -arilo, grupo -alcoxi inferior, -	R2 = H, F, Cl, Br, I, CN, NO2. R3 = No divulga	A = S; B = C=C, C (J), C (J) 2; D = C, donde doble enlace está B y D; U = N; V es C (J); W es C (J); J = H o haló X1 = enlace, N (R3), N (R3) C (0) (Reiv 25) (Pág. 210 reiv. 25)
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica mas cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de pirimidina y su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). (Abstract)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en la presencia del carbono que enlaza el radical R3 en el anillo pirimidínico de manera que se obtiene un anillo de tienopiridina en lugar del anillo de tienopirimidina.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13926

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

El efecto que logra el incluir este anillo de tienopiridina es que se obtienen compuestos inhibidores selectivos de la cinasa PI3 por lo cual es útil como tratamiento alternativo para el cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto de formula I conocido en D1 para obtener compuestos inhibidores selectivos de la cinasa PI3 alternativos?”.

Sin embargo, compuestos derivados de tienopiridina inhibidores de cinasa útiles en el tratamiento del cáncer, ya están divulgados en el documento D2 que se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de quinasa. (Abstract)(Reiv. 25); puesto que este documento sugiere compuestos que incluyen un anillo de tienopiridina (Pág. 210).

Otra forma de solucionar el problema planteado, donde no es necesario usar el D2 es aplicar una practica muy común en el campo la cual se trata de reemplazar el átomo de N por C, lo cual llamamos bioisosterismo.

En el informe experimental presentado con la respuesta al examen de forma, el solicitante da a conocer los valores de IC50 de 2 de sus compuesto ejemplares en comparación con GDC-0941, en cuatro líneas celulares cancerígenas, donde se puede apreciar la actividad de inhibición superior de los compuestos de la presente invención, pero no de todos, en comparación con GDC-0941. Sin embargo, al comparar los resultados del D1 vs los resultados de la presente invención, no se puede visualizar un efecto sorprendente puesto que los resultados de IC50 de D1 también son menores de 1uM (185 y 186). Así mismo, los valores de IC50 reportados en D3, también son menores de 1uM [1771].

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el radical R3 en el anillo pirimidínico del D3 en la formula I del D1. Adicionalmente dado que ya es conocido en el estado de la técnica el reemplazo bioisostérico entre los átomos de nitrógeno y carbono en un anillo¹ fácilmente se reemplazaría el anillo de

1 Lidia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49. “Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design
URL : <http://benthamscience.com/journal/abstracts.php?journalID=cmc&articleID=61727>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13926**

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

tienopirimidina por un anillo de tienopiridina dentro del desarrollo rutinario en la búsqueda de compuestos alternativos como inhibidores de quinasa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 –7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 –7 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Las reivindicaciones 1-7 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 6 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20090098135	1-7	Nivel Inventivo
D3	US2012202785	1-7	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en respuesta al examen de fondo, ante la objeción de falta de Nivel Inventivo manifiesta que: “...que los anillos heterocíclicos de los compuestos descritos en D1 presentan 2 átomos de nitrógeno con un par de electrones libres cada uno. Por el contrario, la presente invención reclama un compuesto en el que el átomo de nitrógeno en la posición 3, fue sustituido por un átomo de carbono unido a un sustituyente R3, obteniendo así un anillo con solo un par de electrones libres...”; “...se puede apreciar que la estructura central de D2 es distinta de la molécula base de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13926

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

pictilisib ya que no hay un átomo de S presente en el anillo de cinco miembros: A1, A4a, A4 solo puede ser N o CR en D2. Asimismo, la estructura de D2 requiere un nitrógeno en el puente entre los anillos de cinco y seis miembros, que no está presente en estructura central divulgada en D1.”

En respuesta a los argumento del solicitante, este despacho indica que si bien es cierto los compuestos del documento D1 difieren de la materia reclamada en el reemplazo de un átomo de nitrógeno por un átomo de carbono, dando lugar a un anillo heterocíclico diferente que presente diferente número de par de electrones libres, la estructura del anillo de tienopiridina ya está divulgada en el documento D3 (Pág. 210 reiv.25), lo cual ya constituye una motivación para que una persona versada en la materia que conoce los compuestos inhibidores de cinasa divulgados en el documento D1, reemplace el anillo de tienopirimidina por el anillo de tienopiridina presente en los compuestos divulgados en el documento D3 en la búsqueda de compuestos alternativos inhibidores de cinasa. Adicionalmente el intercambio entre un átomo de nitrógeno por un átomo de carbono en un anillo aromático también estaría motivado por el concepto de bioisosterismo, ya conocido en el estado de la técnica.

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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la

Página 9 de 10

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13926**

Ref. Expediente N° NC2017/0002266

solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: ADRIANA PAOLA CAMARGO RODRIGUEZ
Revisado: RODOLFO CADENA AMAYA