

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

Señores

LES LABORATOIRES SERVIER, VERNALIS (R&D) LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5H-PIRIDO[2,3-C]PIRIDAZIN-8-IL, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SUS USOS COMO AGENTES PROAPOPTÓTICOS”.

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/071181.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de julio de 2020.

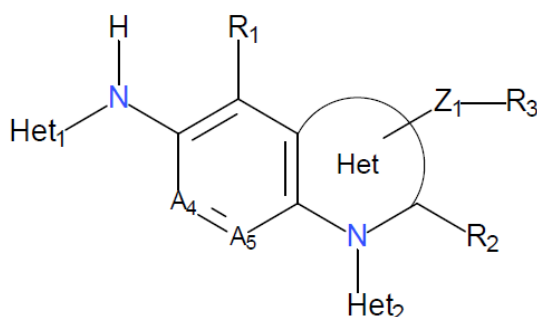
PRIORIDAD: EP 19188749.6 29 de julio de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar moléculas pequeñas que inhiban selectivamente la proteína Bcl-xL, que sean capaces de inducir la apoptosis de células cancerosas (pág. 4).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I):



2. Reivindicaciones estudiadas

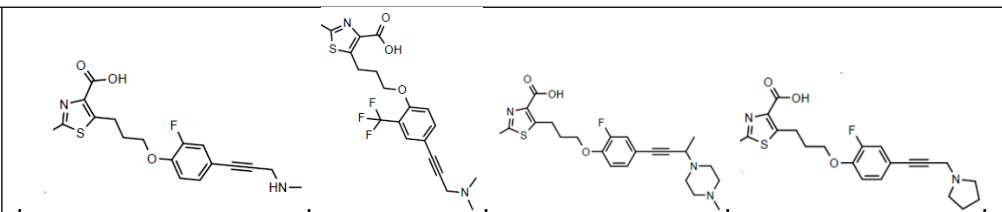
El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 25 de enero de 2022 bajo el radicado N° NC2022/0000612

3. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

	 , entre otros.
Z1	Es un enlace

Adicionalmente, las reivindicaciones 32 y 33 no se encuentra debidamente sustentada en la descripción porque la definición de un agente anticanceroso es general y no existe evidencia de que todos ellos presenten un efecto técnico, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de combinaciones que han sido probadas, es decir, que se encuentren debidamente sustentadas.

Las reivindicaciones 23 a 24 reclaman un compuesto por su nombre químico, se sugiere que para dar mayor claridad a estas reivindicaciones se incluya su estructura molecular.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Toda vez que el capítulo descriptivo no presenta evidencia de compuestos que inhiban el crecimiento del tumor MOLT-4 después del tratamiento con todas las múltiples alternativas que menciona en las reivindicaciones. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que en el capítulo descriptivo se evidencian 221 compuestos (págs. 114 a 354), de los cuales solamente 1 compuesto (el del ejemplo 24) presenta un efecto técnico, ya que se observa que inhibe el crecimiento del tumor MOLT-4 después del tratamiento a una dosis de 2,5, 5 y 7,5 mg/Kg (pág. 366, tab. 4).

De la misma manera, ocurre con la combinación de un compuesto reclamado con un agente anticanceroso, nada en la descripción muestra el desarrollo de una combinación y cuál es su efecto técnico o que mejora presenta dicha combinación.

Por lo tanto, se sugiere realizar las modificaciones pertinentes conforme al sustento demostrado en la descripción.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un compuesto derivado de pirimidina, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2013055897 y WO2017212010 la solicitud

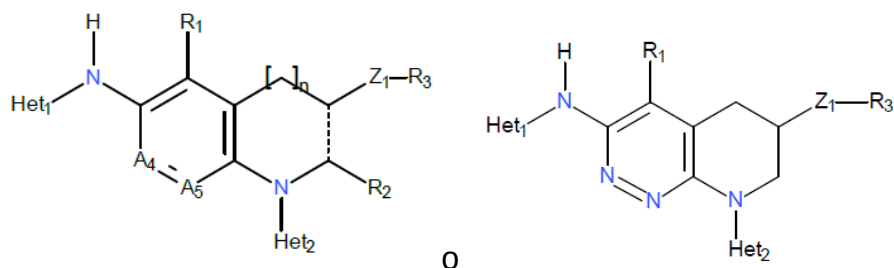
Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

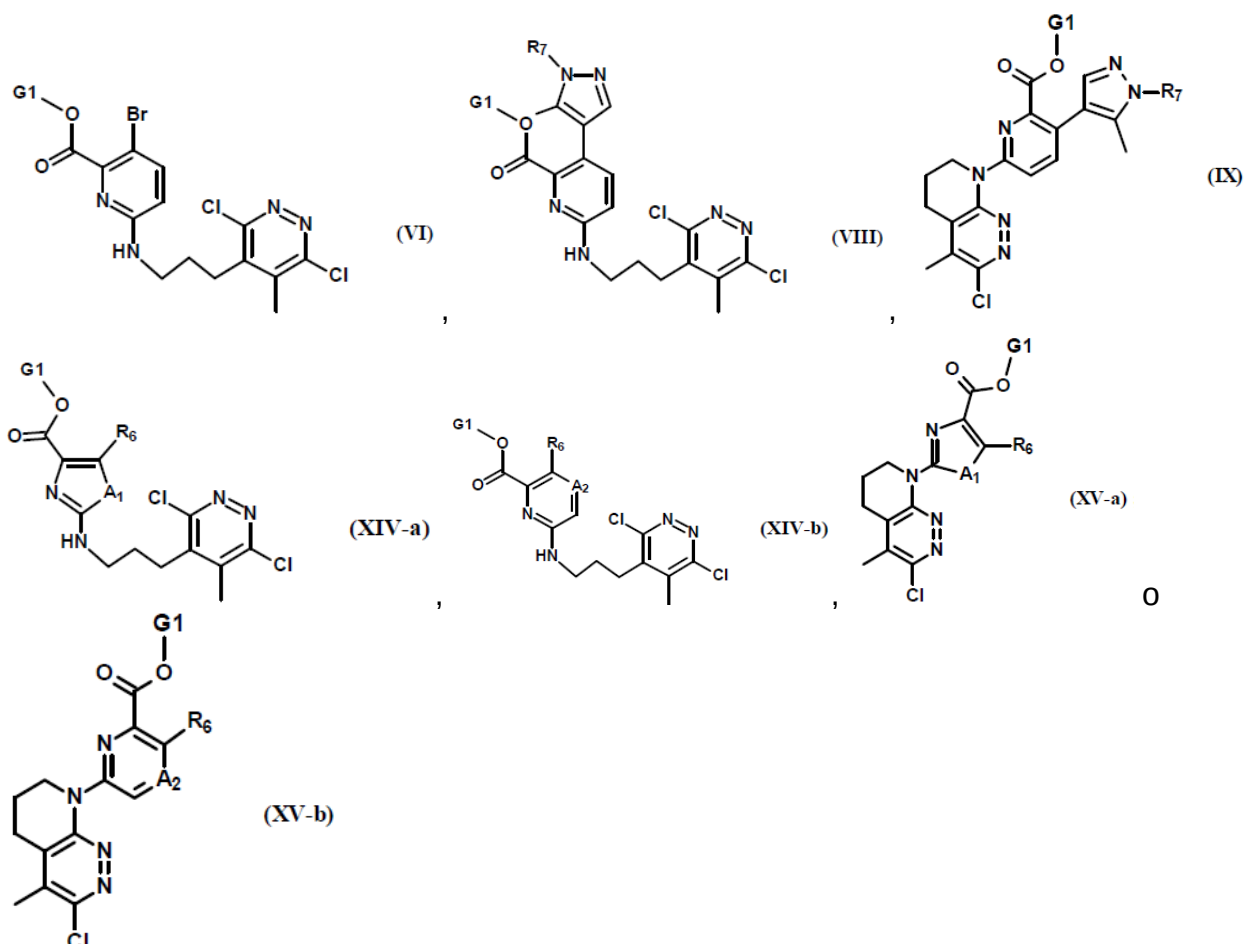
carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Compuestos de la fórmula (IA) y (IB) (reivindicación 1 a 25 y 32)



Grupo inventivo 2: Compuestos intermedios de la fórmula (VI), (VIII), (IX), (XIV-a), (XIV-b), (XV-a) y (XV-b) (reivindicaciones 37 y 38)



De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y

Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de julio de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013055897	"8-carbamoyl-2-(2,3-disubstituted pyrid-6 - yl) - 1,2,3,4 -tetrahydroisoquinoline derivatives as apoptosis - inducing agents for the treatment of cancer and immune and autoimmune diseases"	18 de abril de 2013
D2	WO2017212010	"New (hetero)aryl-substituted-piperidinyl derivatives, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them"	14 de diciembre de 2017

D1¹ enseña compuestos de fórmula (I) que inhiben la actividad antiapoptótica de las proteínas Bcl-xL, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades en las que se expresan las proteínas Bcl-xL, como el cáncer (Resumen).

D2² divulga compuestos de fórmula (I) donde R⁻ , R⁻ , J, K, L, n y W son como se definen en la descripción (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0000612

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/15/51/ce/2b44b6daa018ac/WO2013055897A1.pdf>

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/09/22/bb/b4d8839110f74f/WO2017212010A1.pdf>

Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

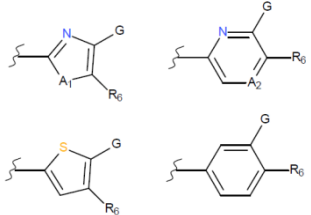
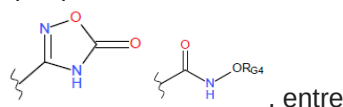
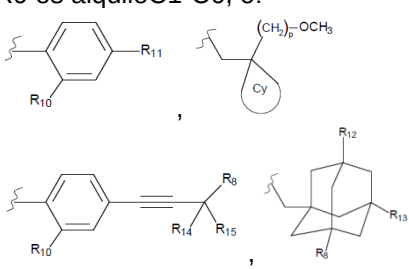
del 25 de enero de 2022) refiere a: “Un compuesto (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto, caracterizado porque comprende:	Un compuesto, caracterizado porque comprende: (Pág. 22, párr. [0031])	Un compuesto, caracterizado porque comprende: (Reiv. 1)
Fórmula (IA) enantiómeros, diastereoisómeros, y sales farmacéuticamente aceptable. En donde:	La fórmula II-a: donde: (Pág. 22, párr. [0031])	El compuesto: 3-[(4-hidroxi-1-[[[(3R,4R)-1-[[4-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil]-3-fenil piperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il) metil]-7-(piridin-3-il)-3,7-dihidro-4H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona Sus sales farmacéuticamente aceptables; (Pág. 12, líneas 19 a 21 y reiv. 1)
n=0, 1 o 2,	Es 1; (Pág. 12, líneas 19 a 21)	Es 0; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
----- es un enlace sencillo o doble;	Es un enlace sencillo; (Pág. 12, líneas 19 a 21)	Es un enlace doble; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
A4 y A5 son carbono o nitrógeno,	Son C; (Pág. 12, líneas 19 a 21)	Son C y N; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
Z1 es un enlace, -N(R)-, o -O-, donde R es un H, entre otros; R3 es H; -X1-NRaRbRc; entre otros; Ra y Rb es H; alquilenoc1-C6-NRdReRf; entre otros; o Ra y Rb forman con el átomo de N al que están unidos un ciclo B1; entre otros; Rc, Rd, Re, Rf, es H o alquiloC1-C6 o Rd y Re forman con el átomo de N un ciclo B2, entre otros; X1 es alquilenoc1-C4, entre otros; B1 y B2 son heterocicloalquiloC3-C8, entre otros;	El equivalente a Z es un enlace y el equivalente a R3 es H; (Pág. 12, líneas 19 a 21)	El equivalente a Z es un enlace y el equivalente a R3 es H; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
R1 es H; alquiloC1-C6 sustituido opcionalmente con OH, entre otros;	Es H; (Pág. 12, líneas 19 a 21)	Es =O; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
R2 es un H o un metilo;	-----	Es H; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
Het1 es entre otros; m=0, 1 o 2; R4 es H, flúor, entre otros,	Es , entre otros; (Pág. 12, líneas 19 a 21)	Es un heterociclo sustituido; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
Het2 es:	-----	



Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

 A1 es -NH-, entre otros; A2 es N, CH o C(R5), G es -C(O)ORG3, C(O)NRG1RG2, entre otros, en los que: - RG1 y RG2 son H, alquiloC1-C6, entre otros; - RG3 es alquiloC1-C6, entre otros; o RG1 y RG2, junto con el átomo al que cada uno está unido, se combinan para formar un heterocicloalquiloC3-C8; o en la alternativa, G se selecciona del grupo que consiste en:  entre otros; donde RG4 es alquiloC1-C6, entre otros; R5 es alquiloC1-C6, entre otros, R6 es H; -alquenoC2-C6; -X2-NSO2-R7; -C=C(R9)-Y1-O-R7; cicloalquilenoc3-C6-Y2-R7, entre otros; X2 es alquilenoc1-C6, entre otros; R7 es alquiloC1-C6, entre otros; Y1 es alquilenoc1-C4; Y2 es un enlace, -O-, entre otros; R9 es alquiloC1-C6, o:  entre otros; Cy es cicloalquiloC3-C8, p=1, 2, 3 o 4, R8 es H; alquiloC1-C6, -NH-X'2-N+R'aR'bR'c, entre otros; X'2 es alquilenoc1-C6, R'a y R'b, son H; heterocicloalquilo; -SO2-fenilo; alquilenoc1-C6-N+R'dR'eR'f; entre otras multiples opciones; o R'a y R'b forman con el átomo de N al que están unidos un ciclo B3, entre otros; R'c, R'd, R'e, R'f son H, alquiloC1-C6, o R'd y R'e forman con el átomo	Es una piridina, entre otras opciones; (Pág. 12, líneas 19 a 21)
---	--



Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

de nitrógeno al que están unidos un ciclo B4, entre otros; B3 y B4 son heterocicloalquiloC3-C8, entre otros; R10 es H, flúor, entre otros; R11 es H, -CH=CH-alkilenoC1-C4-NRhRi, entre otros; R12 y R13, es H o un grupo metilo; R14 y R15, es H, entre otros; Rh y Ri, es H, entre otros.		
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto derivado de tetrahidroisoquinolina que inhibe la actividad antiapoptótica de las proteínas Bcl-xL (Resumen y pág. 12, líneas 19 a 21).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que los radicales principales están ubicados en la posición 1 y 5 del anillo de tetrahidroisoquinolina, mientras que en D1 están en las posiciones 1 y 3.

No hay evidencia de que el ubicar los radicales principales en la posición 1 y 5 en el biciclo tetrahidroisoquinolina proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el inhibir la actividad antiapoptótica de las proteínas Bcl-xL con un EC50 menor a 1 nM (resumen y pág. 101, tab. 2), ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otra molécula alternativa?

Sin embargo, el incluir los sustituyentes principales en la posición 1 y 5 de un anillo biciclo, ya está divulgado en D2 que muestra un compuesto derivado de piperidinilo (hetero)aril-sustituido en la posición 1 y 5, donde el compuesto es un inhibidor de la proteína USP7 (proteasa específica de ubiquitina 7), por lo cual, es útil en el campo de la apoptosis y la oncología (Pág. 1, líneas 1 a 10; pág. 12, líneas 19 a 21). De igual manera, se resalta que es ampliamente conocido en el estado de la técnica, como lo muestra Moreira L.³, que el bioisosterismo es una estrategia ampliamente conocida para el diseño racional de nuevas moléculas con actividad farmacológica; y revela que en el bioisosterismo clásico es común reemplazar o cambiar grupos o átomos como el H por halógeno, N por C, CH3, entre otros (resumen, páginas 24, 27 y 32).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir la posición de los radicales del D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

De la misma manera, D1 muestra que el derivado de tetrahidroisoquinolina esta sustituido con radicales como benzotiazol, tiazol sustituido con -COOH, entre otros; también menciona una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto derivado de tetrahidroisoquinolina y un excipiente farmacéuticamente aceptable; una combinación que comprende un compuesto derivado de tetrahidroisoquinolina y un

³Moreira L. L. and Barreiro E. J. (2005). Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*, 12. Pp. 23 a 49. Recuperado desde: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2005/00000012/00000001/art00002>



Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

agente terapéutico adicional (reivindicaciones 1, 14 y 16). Asimismo, D2 divulga que el anillo biciclo se sustituye con piridina, fenilo sustituido con halógeno, entre otros (reiv. 1).

Las reivindicaciones dependientes 1 a 25 y 32 a 33 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013055897	1 a 25 y 32 a 33	Nivel inventivo
D2	WO2017212010	1 a 25 y 32 a 33	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

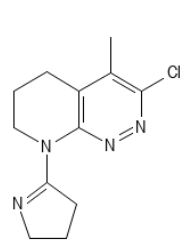
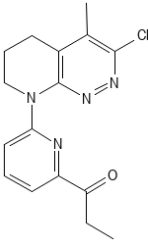
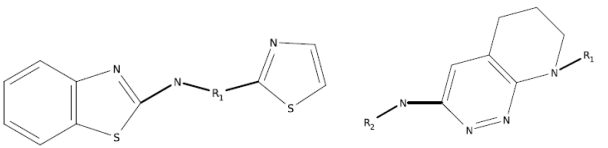
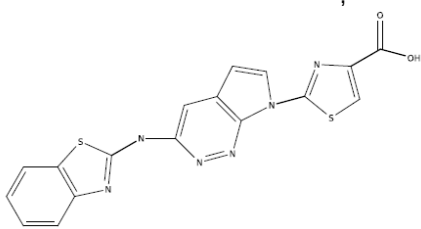
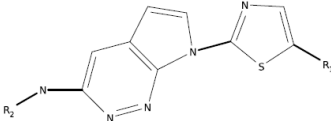


Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0000612		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2020/071181		28/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad			Presentación		
29/07/2019				X					
Solicitante									
LES LABORATOIRES SERVIER, VERNALIS (R&D) LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	26 a 31 y 34 a 36	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		37 y 38	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 25, 32 y 33
Palabras clave utilizadas	Por estructura:  Por palabras: pyrido[2,3-c]pyridazine derivatives, Benzothiazol, bcl-xl protein inhibitor, cancer
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 417/14, C07D 471/04, C07D 487/04, A61K 31/4709, A61K 31/427, A61K 31/428, A61K 31/404, A61K 31/538, A61K 31/4439, A61K 31/437, A61K 31/5025, A61K 31/4155, A61K 31/55, A61P 35/00, A61P 37/00, A61P 37/02
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)

Oficio N° 8386 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000612

Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2019/0002237	31/07/2019	-	-	A, P
ISA	WO2013055897	18/04/2013	1 a 25 y 32 a 33	Resumen, páginas, 12, 101, reivindicaciones 1 y 14	Y
	WO2010080503	15/07/2010	-	-	A
	WO2017214233	14/12/2017	-	-	A
STNext	WO2017212010	14/12/2017	1 a 25 y 32 a 33	Resumen, páginas 1, 12 y reivindicación 1	Y
	WO2015097123	2/07/2015	-	-	A
	EP 2067767	10/06/2009	-	-	A
Patbase	US2019047990	14/02/2019	-	-	A
	US2010305122	02/12/2010	-	-	A
Orbit	US9108983	29/01/2015	-	-	A
	US9120791	01/09/2015	-	-	A
	US9809574	7/11/2017	-	-	A
Googlepatent	US2013096120	18/04/2013	-	-	A
	US2016339117	24/11/2016	-	-	A
GoogleSchol.	Moreira L.L. ⁽¹⁾	2005	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		⁽¹⁾ Moreira L. L. and Barreiro E. J. (2005). Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. <i>Current Medicinal Chemistry</i> , 12. Pp. 23 a 49. Recuperado desde: https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2005/00000012/00000001/art00002			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (20/05/2025)					