

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-51428- -5	FECHA: 2013-09-12 10:40:34
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUIS PATIÑO LEYVA

Asunto: Radicación: 11-51428- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 17340
 Folios: 8

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/US2009/5324				
Fecha de Presentación Internacional	25/09/2009				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. N° 11-051428--00000-0000	27/Abril/2011
Reivindicaciones:	Rad. N° 11-051428--00000-0000	27/Abril/2011
Prioridad:	US 61/194,614	29/Septiembre/2008

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 10 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 ÁCIDO 1-AMINO-2-CICLOBUTILETILBORONICO”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad continua por inhibidores de proteasoma nuevos y/o mejorados.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos que son inhibidores eficaces de una o más actividades peptidasa del proteasoma. Estos compuestos son útiles para la inhibición de la actividad proteasoma *in vitro* e *in vivo*, y son específicamente útiles para el tratamiento de diferentes enfermedades proliferativas celulares.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 F 5/02 // A61 K 31/69 // A 61 K 35/00.

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

Artículo 20.- No serán patentables:

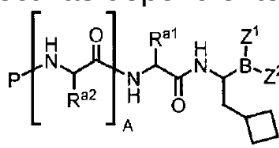
d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.

El objeto de la reivindicación 16 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

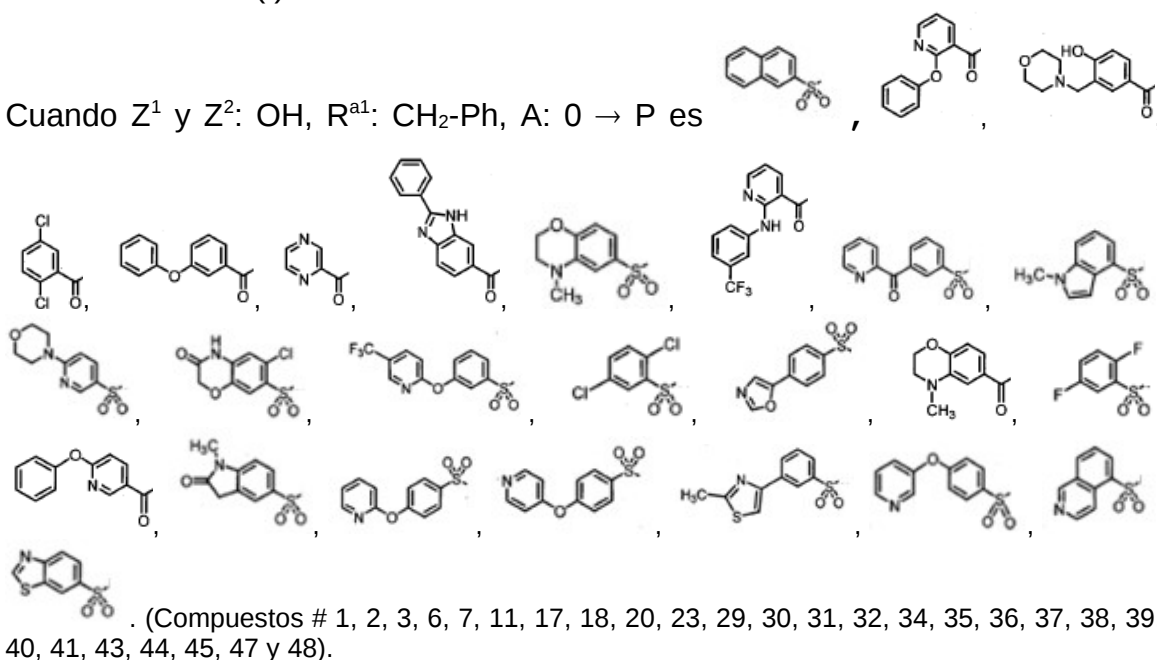
5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

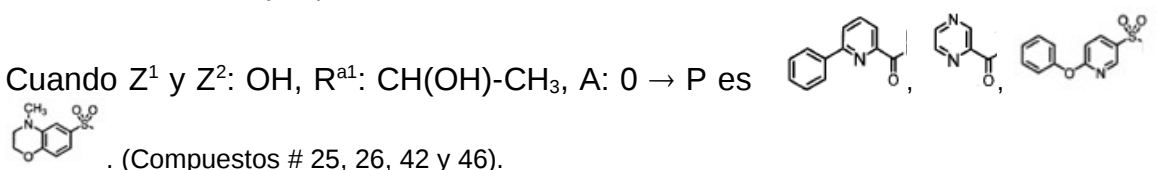
Las reivindicaciones 1, es muy amplia y no es concisa, puesto que presenta diferente posibilidad de compuestos a partir de un sin número de radicales, si bien los ejemplos son de carácter ilustrativo y no limitativo, asumir que otros posibles sustituyentes presenten una actividad similar o mejorada sin comprobarlos, sería una afirmación de carácter especulativo. De esta manera se requiere al solicitante que modifique la reivindicación 1 y sus respectivas dependientes a lo siguiente:

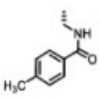
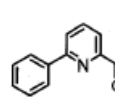
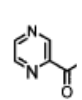
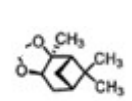
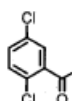
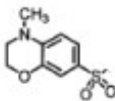
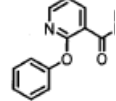
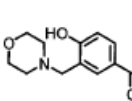
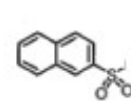
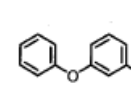
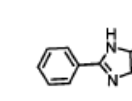
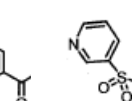
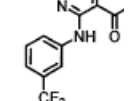
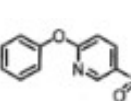
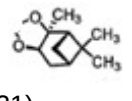
Compuesto de Formula (I)  donde:

1. Cuando Z¹ y Z²: OH, R^{a1}: CH₂-Ph, A: 0 → P es



2. Cuando Z¹ y Z²: OH, R^{a1}: CH(OH)-CH₃, A: 0 → P es



3. Cuando Z^1 y Z^2 : OH, R^{a1} : , A: 0 $\rightarrow$ P es , . (Compuestos # 27 y 28).
4. Cuando Z^1 y Z^2 : OH, R^{a1} : CH_2 -Ph, A: 1, R^{a2} :  $\rightarrow$ P es , . (Compuestos # 4 y 22).
5. Cuando Z^1 y Z^2 : , R^{a1} : CH_2 -Ph, A: 0 $\rightarrow$ P es , , ,
, , , , , , .
(Compuestos # 5, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 19 y 24).
6. Cuando Z^1 y Z^2 : , R^{a1} : CH_2 -Ph, A: 1, R^{a2} :  $\rightarrow$ P es , .

Además a lo anterior, en la reivindicación 1 cuando hace referencia a “una porción bloqueante del grupo amino” no es claro, por lo que no es posible diferenciar la invención del estado de la técnica, se requiere al solicitante que modifique la frase respectiva.

6. 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 29 de Septiembre de 2008. 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	WO2005021558	PROTEASOME INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME	10/Marzo/2005
D2	US5780454	Boronic ester and acid compounds	14/Julio/1998

El documento D1^[1] divulga compuestos de ácido borónico, ésteres borónicos, y composiciones de los mismos que pueden modular la apoptosis. Los compuestos y composiciones se pueden utilizar en los métodos de inducción de la apoptosis y el tratamiento de enfermedades como el cáncer y otros trastornos asociados directamente o indirectamente con la actividad del proteasoma (abstract).

El documento D2^[2] divulga un método para reducir la tasa de degradación de proteínas en un animal que comprende poner en contacto células del animal con compuestos de ácido borónico y sus ésteres. También se describe en este documento nuevos compuestos de éster y ácido borónico, su síntesis y usos (abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La **reivindicación 1** consiste en un compuesto... (Pág. 157 Rad. N° 11-051428--00000-0000).

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

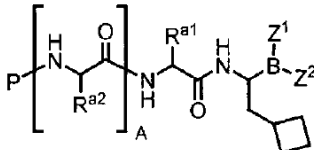
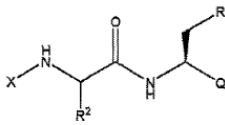
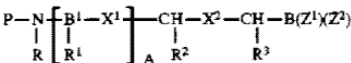
Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005021558A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050310&DB=EPODOC&locale=en_EP)

[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005021558A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050310&DB=EPODOC&locale=en_EP)

[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19980714&CC=US&NR=5780454A&KC=A)

[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19980714&CC=US&NR=5780454A&KC=A)

Un compuesto caracterizado porque responde a la fórmula (I) 	Compuesto de Fórmula (I)  (Reiv. 1)	Compuestos de Formula (Ia)  (Col. 4 Línea. 15-Columna 7 Línea 58) X²: -CO-NH-	
o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde:	o una sal farmacéuticamente aceptable	o una sal farmacéuticamente aceptable	
	C₄ cicloalquilo	R₃: -CH₂-R⁵, R⁵: cicloalquilo	
A es 0, 1, o 2;	A: 0	A: 0, 1, 2	
P es hidrógeno o una porción bloqueante del grupo amino;	X es R^AC(O)-, R^ANHC(O)-, R^AS(O)₂-, R^AOC(O)-, R^ASC(O)-, o R^A donde R^A C₁-C₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, heterocarbocicilil opcionalmente sustituido entre otros sustituyentes.	P es H o una porción protectora del grupo amino; R⁷-CO-, R⁷-SO₂-, donde R⁷: alquil, arilo	
R^{a1} es C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, -(CH₂)_m-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_m-CH₂-CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH₂-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁶)N(R⁴)₂, -(CH₂)_m-CH(R⁵)-OR⁵, o -(CH₂)_m-CH(R⁵)-SR⁵ m es 0, 1, o 2	R² es -(CH₂)_a-CH₂-NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_b-CH₂-CONR⁵R⁶, -(CH₂)_c-CH₂-N(R⁴)CONH₂, -(CH₂)_d-CH(R⁷)NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_e-CH(R⁷)ZR⁸ donde Z: O a: 0, 1, 2; e: 0, 1, 2	R² : -CH₂-R⁵	
cada R⁴ es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o dos R⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, entre 0 y 2 heteroátomos del anillo seleccionados en forma independiente entre N, O, y S	R⁴: H o C₁₋₁₀ alquilo; R⁵ y R⁶: independientemente H, C₁₋₁₀ alquilo, carbocicilil, heterocarbocicilil o un grupo amino protector, alternativamente R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N, al cual están unidos forman un grupo heterocicilil, de igual manera sucede con la definición de R¹² y R¹³; R⁹: H o C₁₋₁₀ alquilo y R¹⁰: H, C₁₋₁₀ alquilo, carbocicilil, heterocarbocicilil entre otros.	R⁵: arilo	
cada R⁵ es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido;	R⁷ y R⁸ son independientemente uno del otro, H o C₁₋₁₀ alquilo		
cada R⁶ es en forma independiente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;			
cada Y es en forma independiente hidrógeno, -CN, -NO₂, o -S(O)₂-R¹⁰			Y: H, -CN, -NO₂, -S(O)₂R¹¹
cada R¹⁰ es en forma independiente C₁₋₆ alifático, C₆₋₁₀ arilo, o -N(R⁴)₂			cada R¹¹ es en forma independiente C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, o -NR¹²R¹³
Z¹ y Z² son cada uno en forma independiente hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o aralcoxi; o Z¹ y Z² juntos forman una porción derivada de un agente de complejón de ácido borónico.	Q: B(OH)₂, o un ester borónico cíclico que contiene de 2 a 20 átomos de carbono	Z¹ y Z² son independientemente uno de alquilo, hidroxilo, alcoxi o ariloxi o juntos Z¹ y Z² forman un resto derivado de un compuesto dihidroxilo que tiene al menos dos grupos hidroxilo separados.	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la

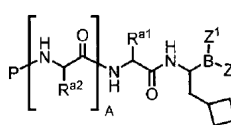
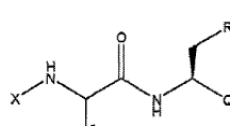
reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Puesto que las reivindicaciones 2-15 no mencionan características adicionales que hagan novedosa la reivindicación 1, tampoco pueden considerarse nuevas

Nivel inventivo (Art18 D486)

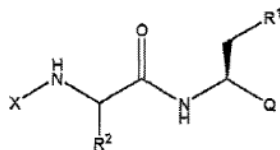
La **reivindicación 6** consiste en un compuesto... (Pág. 159 Rad. N° 11-051428--00000-0000).

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

Características esenciales	D1
Un compuesto caracterizado porque responde a la fórmula (I)	Compuesto de Fórmula (I)
	 (Reiv. 1)
o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde:	o una sal farmacéuticamente aceptable
	C ₄ cicloalquilo
A es 0, 1, o 2;	A: 0
P es hidrógeno o una porción bloqueante del grupo amino;	X es R ^A C(O)-, R ^A NHC(O)-, R ^A S(O) ₂ -, R ^A OC(O)-, R ^A SC(O)-, o R ^A donde R ^A C ₁ -C ₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, heterocarbocicilil opcionalmente sustituido entre otros sustituyentes.
R ^{a1} es C ₁₋₆ alifático, C ₁₋₆ fluoroalifático, -(CH ₂) _m -CH ₂ -R ^B , -(CH ₂) _m -CH ₂ -NHC(=NR ⁴)NH-Y, -(CH ₂) _m -CH ₂ -CON(R ⁴) ₂ , -(CH ₂) _m -CH ₂ -N(R ⁴)CON(R ⁴) ₂ , -(CH ₂) _m -CH(R ⁶)N(R ⁴) ₂ , -(CH ₂) _m -CH(R ⁵)-OR ⁵ , o -(CH ₂) _m -CH(R ⁵)-SR ⁵ m es 0, 1, o 2	R ² es -(CH ₂) _a -CH ₂ -NHC(=NR ⁴)NH-Y, -(CH ₂) _b -CH ₂ -CONR ⁵ R ⁶ , -(CH ₂) _c -CH ₂ -N(R ⁴)CONH ₂ , -(CH ₂) _d -CH(R ⁷)NR ⁹ R ¹⁰ , -(CH ₂) _e -CH(R ⁷)ZR ⁸ donde Z: O a: 0, 1, 2; e: 0, 1, 2
R ^B es un fenilo sustituido o no sustituido	No menciona
cada R ⁴ es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocicliilo sustituido o no sustituido; o dos R ⁴ sobre el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, entre 0 y 2 heteroátomos del anillo seleccionados en forma independiente entre N, O, y S	R ⁴ : H o C ₁₋₁₀ alquilo; R ⁵ y R ⁶ : independientemente H, C ₁₋₁₀ alquilo, carbocicilil, heterocarbocicilil o un grupo amino protector, alternativamente R ⁵ y R ⁶ junto con el átomo de N, al cual están unidos forman un grupo heterocicilil, de igual manera sucede con la definición de R ¹² y R ¹³ ; R ⁹ : H o C ₁₋₁₀ alquilo y R ¹⁰ : H, C ₁₋₁₀ alquilo, carbocicilil, heterocarbocicilil entre otros.
cada R ⁵ es en forma independiente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocicliilo sustituido o no sustituido;	R ⁷ y R ⁸ son independientemente uno del otro, H o C ₁₋₁₀ alquilo
cada R ⁶ es en forma independiente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;	

cada Y es en forma independiente hidrógeno, -CN, -NO ₂ , o -S(O) ₂ -R ¹⁰	Y: H, -CN, -NO ₂ , -S(O) ₂ R ¹¹
cada R ¹⁰ es en forma independiente C ₁₋₆ alifático, C ₆₋₁₀ arilo, o -N(R ⁴) ₂	cada R ¹¹ es en forma independiente C ₁₋₆ alquilo, C ₆₋₁₀ arilo, o -NR ¹² R ¹³
Z ¹ y Z ² son cada uno en forma independiente hidroxi, alcoxi, ariloxi, o aralcoxi; o Z ¹ y Z ² juntos forman una porción derivada de un agente de complejón de ácido borónico.	Q: B(OH) ₂ , o un ester borónico cíclico que contiene de 2 a 20 átomos de carbono

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga un Compuesto de Fórmula (I)



(Reiv. 1) donde los sustituyentes significan como se observa en la tabla anterior.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el compuesto de D1 radica en que D1 no divulga que R^B puede ser fenilo.

No existe evidencia que las diferencias estructurales entre el compuesto de D1 y el compuesto de la reivindicación 6 introduzcan un efecto técnico inesperado, que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejor eficiencia como inhibidores de proteasoma.

El efecto que lograría las diferencias antes mencionada en el compuesto de fórmula I de la reivindicación 6, en cuanto a su acción como inhibidor de proteasoma, no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que indique que dichas diferencias estructurales, otorgan al compuesto ahora reivindicado una ventaja técnica sobre los compuestos ya conocidos en la anterioridad D1.

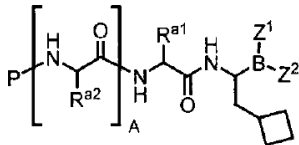
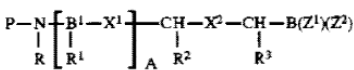
Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en plantear una alternativa a los compuestos de fórmula I conocidos según D1 para que sea más eficiente su actividad como inhibidor de proteasoma.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la personas de nivel medio versada en la materia derivara de manera obvia los compuestos descritos en la reivindicación 6 de la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D1 toda vez que las diferencias se limitan a variaciones en uno de los sustituyentes, sin que esto implique una variación de la estructura base, sin que ese hecho confiera una mayor acción como inhibidor de proteasoma.

Puesto que las reivindicaciones 7 y 12-14 no mencionan características adicionales que hagan novedosa la reivindicación 1, tampoco pueden considerarse nuevas.

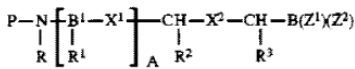
La **reivindicación 8** consiste en un compuesto... (Pág. 160 Rad. N° 11-051428--00000-0000).

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

Características esenciales	D2
Un compuesto caracterizado porque responde a la fórmula (I) 	Compuestos de Formula (Ia)  (Col. 4 Línea. 15-Columna 7 Línea 58) X ² : -CO-NH-

o una sal farmacéuticamente aceptable o un anhídrido de ácido borónico del mismo, donde:	o una sal farmacéuticamente aceptable
	R3: -CH ₂ -R ⁵ , R ⁵ : cicloalquilo
A es 0, 1, o 2;	A: 0, 1, 2
P es hidrógeno o una porción bloqueante del grupo amino;	P es H o una porción protectora del grupo amino; R ⁷ -CO-, R ⁷ -SO ₂ -, donde R ⁷ : alquil, arilo
R ^{a1} es -(CH ₂) _m -CH(C ₁₋₄ alquil)-OH	R ² : -CH ₂ -R ⁵ , R ⁵ : arilo no menciona un sustituyente de las características del de la invención
Z ¹ y Z ² son cada uno en forma independiente hidroxi, alcoxi, ariloxi, o aralcoxi; o Z ¹ y Z ² juntos forman una porción derivada de un agente de complejón de ácido borónico.	Z ¹ y Z ² son independientemente uno de alquilo, hidroxi, alcoxi o ariloxi o juntos Z ¹ y Z ² forman un resto derivado de un compuesto dihidroxi que tiene al menos dos grupos hidroxi separados.

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga Compuestos de Formula (Ia)



(Col. 4 Línea. 15-Columna 7 Línea 58) donde los sustituyentes significan como se observa en la tabla anterior.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8 y el compuesto de D2 radica en que D2 no divulga que un sustituyente de las características de R^{a1} es -(CH₂)_m-CH(C₁₋₄ alquil)-OH.

No existe evidencia que las diferencias estructurales entre el compuesto de D2 y el compuesto de la reivindicación 8 introduzcan un efecto técnico inesperado, que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejor eficiencia como inhibidores de proteasoma.

El efecto que lograría las diferencias antes mencionada en el compuesto de fórmula I de la reivindicación 8, en cuanto a su acción como inhibidor de proteasoma, no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que indique que dichas diferencias estructurales, otorgan al compuesto ahora reivindicado una ventaja técnica sobre los compuestos ya conocidos en la anterioridad D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en plantear una alternativa a los compuestos de fórmula I conocidos según D2 para que sea más eficiente su actividad como inhibidor de proteasoma.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la personas de nivel medio versada en la materia derivara de manera obvia los compuestos descritos en la reivindicación 8 de la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D2 toda vez que las diferencias se limitan a variaciones en uno de los sustituyentes, sin que esto implique una variación de la estructura base, sin que ese hecho confiera una mayor acción como inhibidor de proteasoma.

8. Conclusión

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

Íte m	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005021558	1-5, 8-11 / 6-7, 12-14	Novedad / Nivel Inventivo
D2	US5780454	1-6, 8-15 / 7	Novedad / 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 del día siguiente 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 2013-09-17

Elaboró: Jhonattan Sanchez Sanchez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza