

Señores

## **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

### **Dirección de Nuevas Creaciones**

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-051428- -00007-0000**

Fecha: 2014-01-31 15:01:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

**Expediente: 11.051.428**  
**Titular: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**  
**Asunto: RESPUESTA A REQUERIMIENTO**

**MAURICIO PATIÑO BONNET**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, portador de la tarjeta profesional número 73.583 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** al Oficio No. **17340** notificado por fijación en lista de fecha 17 de septiembre de 2013, de acuerdo como sigue.

### **HECHOS**

- 1) Mediante Resolución No. **56415** de 2013 se suspendieron los términos procesales correspondientes al día 2 de octubre.
- 2) Mediante Resolución No. **73753** de 2013 se suspendieron los términos procesales correspondientes al día 6 de diciembre.

### **CLARIDAD Y EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD**

Con el fin de superar las objeciones que por claridad y excepción de patentabilidad planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por once (11) reivindicaciones, en el cual y siguiendo lo sugerido por el Señor Examinador, se han realizado las siguientes modificaciones. A saber:

- Las nuevas reivindicaciones 1 a 8 han sido limitadas conforme el compuesto del grupo 1 identificado por el Sr. Examinador, incluyendo compuestos de ácido borónico y sus esteres pinanediol y manitol. El sustento para el éster pinanediol se encuentra en las enseñanzas de los Esquemas 1, 2 y 3, y en el Ejemplo 1 del texto de patente como fue presentado. Específicamente, el Ejemplo 1 enseña el intermedio 4 (intermedio pinanediol), el cual es usado de manera subsecuente para la preparación de todos los compuestos de fórmula (I). Con respecto al éster manitol, los Ejemplos 3, 4, 6, 7 enseñan la preparación de compuestos de ácido borónico a éster manitol. En consecuencia, la expresión " $Z^1$  y  $Z^2$  juntos forman un radical derivado desde pinanediol o manitol" presente en las reivindicaciones 1 a 8 es una generalización razonable de los ejemplos y las enseñanzas de la descripción.
- Las nuevas reivindicaciones 9 y 10 están dirigidas a un compuesto de fórmula (I) en donde A es 1, conforme los compuestos del grupo 4 identificado por el Sr. Examinador. En igual medida la expresión " $Z^1$  y  $Z^2$  juntos forman un radical derivado desde pinanediol o manitol" presente en la reivindicación 9 es una generalización razonable de los ejemplos y las enseñanzas de la descripción.
- Los compuestos de los grupos 2 y 4 identificados por el Sr. Examinador han sido excluidos del nuevo pliego de reivindicaciones.
- Los compuestos de éster pinanediol de ácido borónico de los grupos 5 y 6, han sido incluidos en las reivindicaciones 1 a 10.
- Finalmente, el nuevo pliego reivindicatorio ha eliminado la reivindicación 16 relacionada con métodos de tratamiento.
- Las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas y las dependencias ajustadas de conformidad.

En este sentido, nótese por demás que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio se encuentran plenamente sustentadas en la descripción y no amplían la materia objeto de protección. En consecuencia, las modificaciones

planteadas aclaran y limitan la materia objeto de protección, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance y su comparación con el estado del arte. Así, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos del artículo 34 de la D.486.

En consecuencia, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad y excepción de patentabilidad planteó su Despacho, toda vez que el compuesto y la composición objeto de protección se definen inequívocamente mediante sus características técnicas esenciales, las cuales permiten (i) diferenciarlos del estado del arte, y (ii) determinar el alcance de protección de conformidad con los artículos 14, 28 y 30 de la D. 486.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador acepte las modificaciones propuestas y proceda con el respectivo estudio de patentabilidad. No obstante, en el evento en que el Despacho lo considere necesario, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 de la D. 486 **a efecto de requerir nuevamente** de nuestra parte cualquier complementación o aclaración que considere necesaria.

## **NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO**

El Despacho considera que las anterioridades **D1** y **D2** afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 11, y 1 a 6 y 8 a 15 respectivamente; y el nivel inventivo de las reivindicaciones 6, 7 y 12 a 14, y 7 respectivamente.

Establece el artículo 16:

*"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica [...]".*

Establece el artículo 18:

"Art. 18

*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica*

*correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En este sentido, comedidamente llamo la atención del Despacho a que el documento **D1** fue citado en el Reporte de Búsqueda Internacional (*International Search Report* – PTC/ISA/210), el cual tiene por objetivo descubrir el estado de la técnica y categorizar los documentos con el fin de determinar si la invención reivindicada es o no es nueva y si implica o no nivel inventivo a la luz de los documentos citados. Así mismo, es un objetivo fundamental de la búsqueda internacional evitar, o al menos minimizar, una búsqueda adicional en la fase nacional<sup>1</sup>.

En dicho Reporte, el documento **D1** fue citado como documento de categoría “A”, es decir, documento que define el estado de la técnica general, el cual no es considerado de particular relevancia.

El Reporte Preliminar Internacional Sobre Patentabilidad (*International Preliminary Report on Patentability* – PCT/ISA/373. Anexo ii), reconoció la novedad y el nivel inventivo de la invención de mí representada a la luz de **D1** y en referencia a dicho documento se pronunció como sigue:

*“1. **D1** es considerado como el estado de la técnica más cercano a la materia objeto de la reivindicación 1, y da a conocer compuestos que contienen boro que tienen actividad de proteasoma. Estos compuestos difieren de los presentes compuestos reivindicados, en que no tienen el radical ciclobutano unido al átomo de carbono al lado del átomo de boro por medio de un enlace de metileno y una fracción “P”. Por lo tanto la materia objeto de la reivindicación 1 es nueva (Artículo 33(2) PCT).*

*2. El problema a ser resuelto por la presente invención puede ser considerado como el suministro de compuestos adicionales que contienen boro que tienen actividad proteasoma. La solución propuesta a este problema en la reivindicación 1 de la presente*

---

<sup>1</sup> World Intellectual Property Organization **“PCT INTERNATIONAL SEARCH AND PRELIMINARY EXAMINATION GUIDELINES”**, Ginebra, Octubre 3, 2011.

*solicitud se considera que implica nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones: los compuestos actualmente reivindicados con el ciclobutano y el radical "P" no son alternativas obvias por sobre los compuestos revelados o sugeridos en **D1**. Entonces parece ser que no hay documentos que hagan obvio para una persona conocedora de la técnica como modificar las enseñanzas de **D1**, para así llegar a la presente invención. Las reivindicaciones 2 - 15 son dependientes de la reivindicación 1 y como tal también cumplen con los requisitos del PCT con respecto a la novedad y al nivel inventivo".*

No obstante lo anterior, y no estando de acuerdo con las objeciones del Sr. Examinador, las nuevas reivindicaciones 1 a 11 incorporan las limitaciones de las antiguas reivindicaciones 6 a 7, y 12 - 14. De conformidad con lo anterior, la novedad de las nuevas reivindicaciones 1 a 11 debe ser reconocida.

Con relación al nivel inventivo, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia.

Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe:

*"- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada*

*El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.*

*-Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano.*

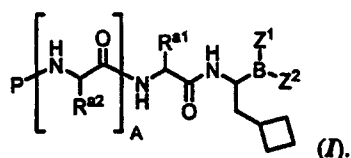
*- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.*

- Deducir el problema técnico objetivo.
- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia."<sup>2</sup>

En este sentido, el instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, establece:

*"Si un compuesto tiene estructura similar a un compuesto conocido y su efecto es sorprendente, se considera inventivo"<sup>3</sup>.*

Así bien, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en donde el residuo de la cadena lateral de aminoácido adyacente al ácido borónico está limitado a -CH<sub>2</sub>- ciclopropil,



El elemento estructural -CH<sub>2</sub>-ciclopropil es una característica esencial de la presente invención y todos los compuestos de la presente invención están caracterizados por la presencia de esta característica. Las nuevas reivindicaciones 1 a 11 además limitan al sustituyente R<sup>21</sup> al radical -CH<sub>2</sub>-fenil. En efecto, las nuevas reivindicaciones 1 a 11 presentan un muy estrecho juego de compuestos.

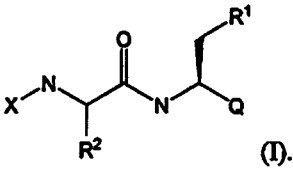
El problema a ser resuelto por la presente invención es la creación de compuestos que contengan boro con actividad proteasoma. Los compuestos de la presente invención con el elemento estructural -CH<sub>2</sub>-ciclopropil, son una alternativa no obvia por sobre los compuestos revelados o sugeridos en **D1** y **D2**. Los efectos técnicos no esperados obtenidos por los compuesto de mi mandante están debidamente soportados en el párrafo [0152], página 82, de la solicitud. El párrafo [0152] describe que: "Compuestos 1 - 9, 11 - 14, 16 -

<sup>2</sup> Superintendencia de Industria y Comercio "Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad", Bogotá D.C., Febrero 8, 2012. Pág. 72 - 73.

<sup>3</sup> Íbidem, Pág. 85.

32, 34 – 41, 43 – 45 y 48 exhibieron valores IC50 menores que 50 nM en un ensayo 20S de Proteasoma.

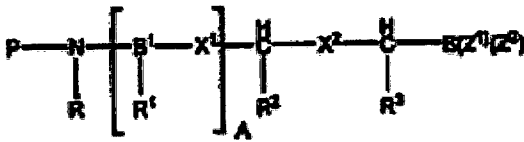
Con respecto al estado de la técnica, **D1** revela compuestos de fórmula (I)



**D1** tiene una larga lista de posibles alternativas para cada sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$ , X y Q, con un enfoque predominante en compuestos en donde  $R^2$  es una cadena lateral alquilo funcionalizada; mientras que las nuevas reivindicaciones de mi mandante requieren un radical  $-CH_2$ -fenil en la misma posición. Adicionalmente **D1** revela compuestos de ácido borónico dipeptidil con cientos de ejemplos de trabajo. No obstante, ni un solo compuesto en **D1** está caracterizado por la característica técnica esencial de la presente invención, por ejemplo, el elemento estructural adyacente  $-CH_2$ -ciclopropil al ácido borónico.

En consecuencia con las múltiples diferencias estructurales presentes entre los compuestos reivindicados y aquellos revelados en **D1**, no habría sido obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, partiendo de las enseñanzas de dicha anterioridad, modificar los compuestos descritos con el fin de obtener los compuestos de la presente invención con la inesperada actividad como inhibidores de proteasoma.

**D2** revela compuestos de fórmula (Ia):



formula (Ia)

Definidos por una larga lista de opciones posibles para cada una de los sustituyentes P, R,  $B^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , A,  $X^1$  y  $X^2$  en la fórmula (I).  $R^3$  es seleccionada entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterociclo de 5 - 10 miembros saturado, parcialmente no saturado o aromático o  $-CH_2-R^5$ , en donde la porción del anillo de cualquiera de dichos arilo, aralquilo, alcarilo o heterociclo puede ser opcionalmente sustituido.

R<sup>5</sup> está definida como siendo seleccionada de arilo, arialquilo, alcarilo, cicloalquilo, un heterociclo de 5 - 10 miembros saturado, parcialmente no saturado o aromático, o -W-R<sup>6</sup>, en donde W es un calcógeno y R<sup>6</sup> es un alquilo, en donde la porción del anillo de cualquiera de dichos arilo, arialquilo, alcarilo o heterociclo puede ser opcionalmente sustituido.

Adicionalmente, **D2** enseña que "en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, o R<sup>5</sup> es cicloalquilo, este es preferiblemente cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, por ejemplo ciclopentilp o ciclohexilo..." (Columna 11, líneas 50-53). Por lo tanto, contra de la posición tomada por el Sr. Examinador, las enseñanzas de **D1** se alejan de la característica esencial de los compuestos de la presente invención.

Por lo tanto, basado en el gran número de opciones y alternativas de compuestos revelados por **D2**, es evidente que dicha anterioridad no proporciona ninguna sugerencia o motivación para combinar los elementos estructurales requeridos por los compuestos reivindicados.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en **D1** o **D2** con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados y que dicha modificación permite obtener una sorprendente actividad de los compuestos como inhibidores de proteasoma; se puede concluir, que **D1** y **D2** (solos o en combinación) no anticipan la materia de la presente invención y por lo tanto no afectan el nivel inventivo de la misma.

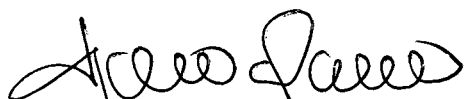
## **ANEXOS**

- i. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por once (11) reivindicaciones.
- ii. El Reporte Preliminar Internacional Sobre Patentabilidad (*International Preliminary Report on Patentability* - PCT/ISA/373) en traducción simple al español.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa al Sr. Jefe de la División de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y, de

conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

Del señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,



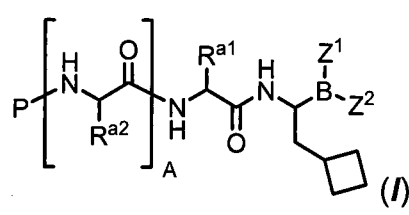
**MAURICIO PATIÑO BONNET**

**C.C. 11.342.699 de Zipaquirá**

**T.P. 73583 del C.S. de la J.**

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un ácido bórico anhídrido de la misma, en donde

A es 0;

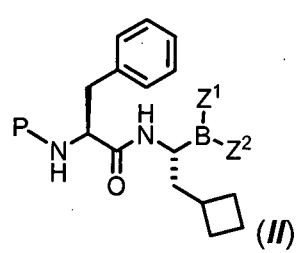
P es R<sup>D</sup>-C(O)-, o R<sup>D</sup>-S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>D</sup> es un sistema anillos mono o bicíclicos sustituidos o no sustituidos seleccionados de fenil, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, o dihydrobenzoxazinilo;

R<sup>a1</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenil; y

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno hidroxilo, o Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> juntos forman un radical derivado de pinanediol, o manitol.

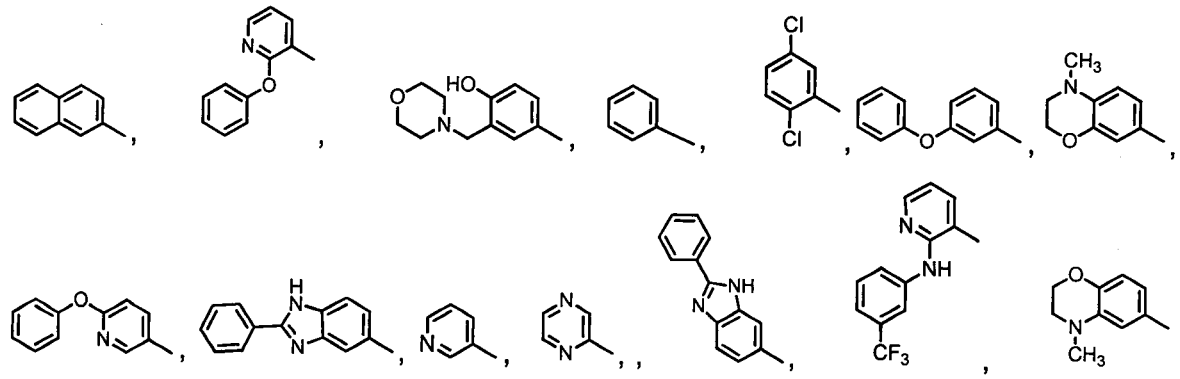
2. Un compuesto de fórmula (II)

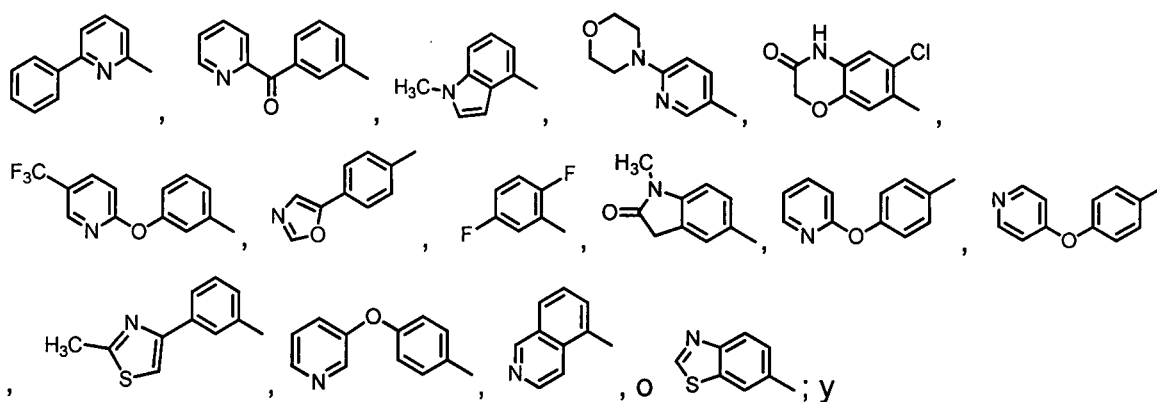


o una sal farmacéutica mente aceptable o un ácido bórico anhídrido de la misma, en donde:

P es R<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-, o R<sup>D</sup>-C(O)-;

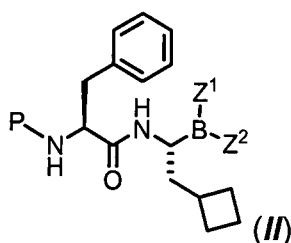
R<sup>D</sup> es seleccionado de:





$Z^1$  y  $Z^2$  son cada uno hidroxilo, o  $Z^1$  y  $Z^2$  juntos forman un radical derivado de pinanediol, o manitol.

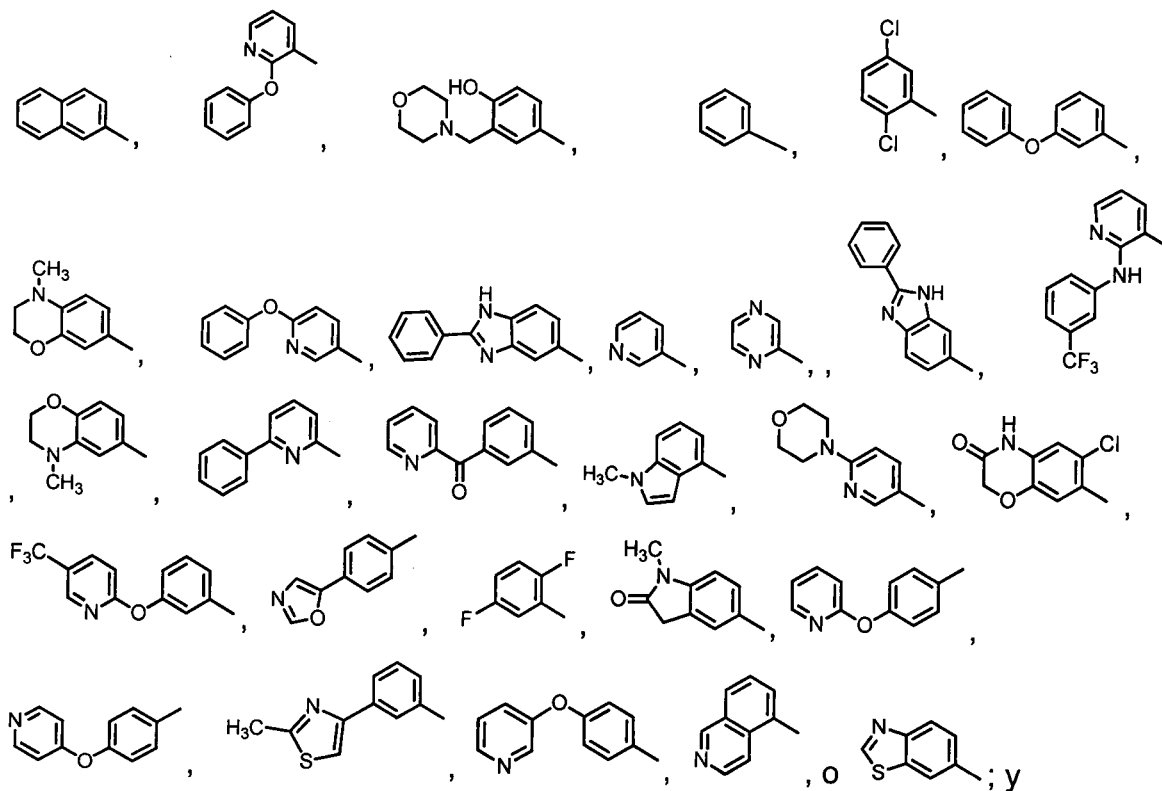
3. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéutica mente aceptable o un ácido bórico anhidrido de la misma, en donde:

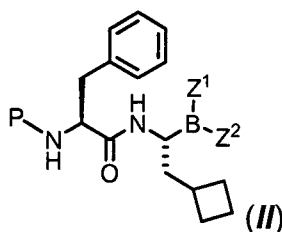
P es  $R^D-SO_2-$ , o  $R^D-C(O)-$ ;

$R^D$  es seleccionado de:



$Z^1$  y  $Z^2$  son cada uno hidroxilo.

4. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéutica mente aceptable o un ácido bórico anhídrido de la misma, en donde:

P es  $R^D-C(O)-$ , o  $R^D-SO_2-$ ;

$R^D$  es un sistema de anillo nono o biciclo sustituido o no sustituido seleccionado de fenil, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, y dihydrobenzoxazinilo; en donde  $R^D$  está sustituido o no sustituido con  $R^d$ .

$R^d$  es  $-Q-R^E$ ; Q es  $-O-$ ,  $-NH-$ , o  $-CH_2-$ ;

$R^E$  es un fenil, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido; y

$Z^1$  y  $Z^2$  son cada uno hidroxilo, o  $Z^1$  y  $Z^2$  juntos forman un radical derivado de pinanediol, o manitol.

5. Los compuestos de la reivindicación 4 en donde

$R^D$  es fenil, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo, en donde  $R^D$  está sustituido con  $-O-R^E$ , o  $-NH-R^E$ ; y

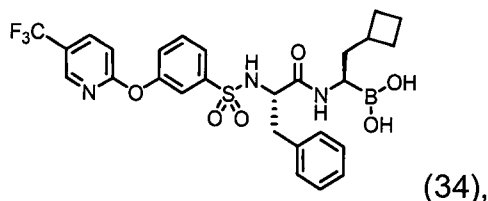
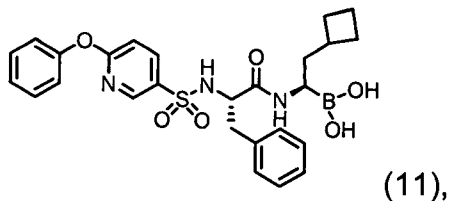
$R^E$  es fenil, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo sustituido o no sustituido.

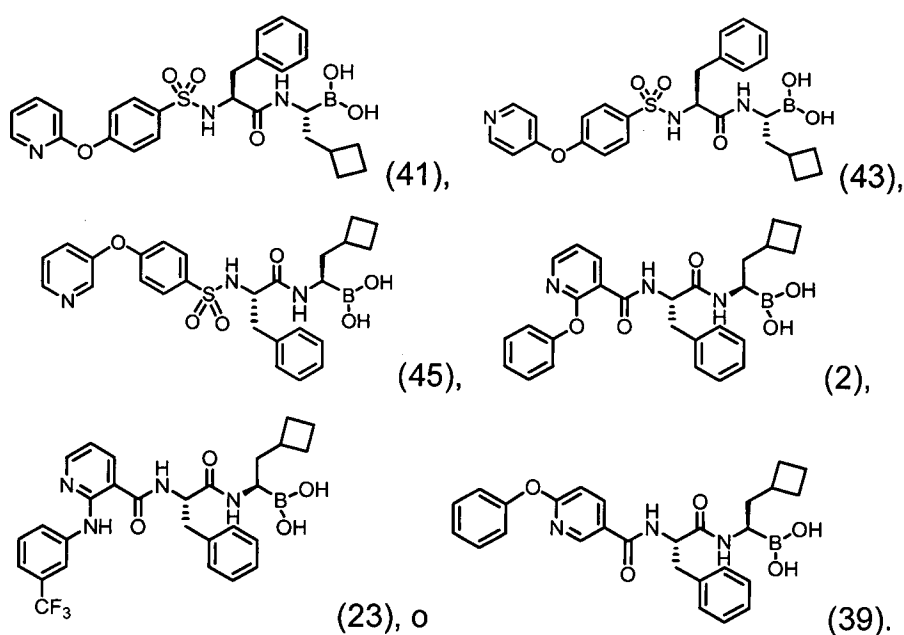
6. Los compuestos de la reivindicación 4 en donde

$R^D$  es fenil o piridinilo sustituido con  $-O-R^E$ , o  $-NH-R^E$ ; y

$R^E$  es fenil o piridinilo.

7. Un compuesto seleccionado de:





8. Un compuesto seleccionado de:

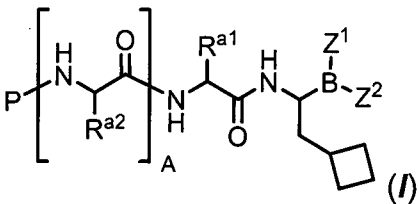
| Compuesto | Nombres químicos                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | [(1 <i>R</i> )-2- ciclobutilo -1-({(2 <i>S</i> )-2-[(2-naftilsulfonilo)amino]-3-fenilopropanoilo}amino)etilo] ácido bórico                                                                                                                                                                      |
| 2         | {[(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(2-fenoxipiridin-3-ilo)carbonilo]amino]-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                                                                          |
| 3         | {[(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-2-[[4-hidroxi-3-(morfolino-4-ilometilo)benzoilo]amino]-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                                                              |
| 5         | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({[(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}amino)-2-oxoetilo] -2,5-diclorobenzamida                                             |
| 6         | [(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-({(2 <i>S</i> )-2-[(2,5-diclorobenzoilo)amino]-3-fenilopropanoilo)amino)etilo] ácido bórico                                                                                                                                                                      |
| 7         | [(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-({(2 <i>S</i> )-2-[(3-fenoxibenzoilo)amino]-3-fenilopropanoilo)amino)etilo] ácido bórico                                                                                                                                                                         |
| 8         | (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -{[(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}-2-[[[4-metilo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ilo)sulfonilo]amino] -3-fenilopropanamida |
| 9         | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({[(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}amino)-2-oxoetilo] -2-fenoxinicotinamida                                             |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo)amino)-2-oxoetilo]-4-hidroxi-3-(morfolino-4-ilometilo) benzamida    |
| 11 | {(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(6-fenoxipiridin-3-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                                                         |
| 12 | (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}-2-[(2-naftilosulfonilo)amino] -3-fenilopropanamida                              |
| 13 | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo)amino)-2-oxoetilo]-3-fenoxibenzamida                                |
| 14 | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo)amino)-2-oxoetilo]-2-fenilo-1 <i>H</i> -benzimidazola-5-carboxamida |
| 15 | (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}-3-fenilo-2-[(piridina-3-ilosulfonilo)amino] propanamida                         |
| 17 | [(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-({(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[(pirazin-2-ilocarbonilo)amino]propanoilo)amino)etilo]ácido bórico                                                                                                                                                  |
| 18 | {(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[(2-fenilo-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-ilo)carbonilo]amino]propanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                                       |
| 19 | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo)amino)-2-oxoetilo]-2-{3-(trifluorometilo)fenilo]amino}nicotinamida  |
| 20 | {(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(4-metilo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                         |
| 23 | {(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[(2-{3-(trifluorometilo)fenilo]amino}piridina-3-ilo)carbonilo]amino]propanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                             |
| 24 | (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}-2-[(6-fenoxipiridina-3-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanamida                 |
| 29 | [(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[(3-(piridina-2-ilocarbonilo)fenilo)sulfonilo]amino]propanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                                                                                                             |

|    |                                                                                                                                                                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(1-metilo-1 <i>H</i> -indol-4-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                           |
| 31 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(6-morfolino-4-ilopiridina-3-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                            |
| 32 | {{(1 <i>R</i> )-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-7-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]-2-ciclobutiloetilo} ácido bórico |
| 34 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[[{(3-[[5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]oxi}fenilo)sulfonilo]amino}propanoilo)amino]etilo} ácido bórico           |
| 35 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(2,5-diclorofenilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo } ácido bórico                                         |
| 36 | ((1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(4-(1,3-oxazol-5-ilo)fenilo)sulfonilo}amino)-3-fenilopropanoilo]amino]etilo) ácido bórico                                  |
| 37 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(4-metilo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-ilo)carbonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico      |
| 38 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(2,5-difluorofenilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                         |
| 39 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(6-fenoxipiridina-3-ilo)carbonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico                                     |
| 40 | {{(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-5-ilo)sulfonilo]amino}-3-fenilopropanoilo)amino]etilo} ácido bórico         |
| 41 | ((1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[[{(4-(piridina-2-iloxi)fenilo)sulfonilo}amino}propanoilo]amino]etilo) ácido bórico                                  |
| 43 | ((1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[[{(4-(piridina-4-ilooxi)fenilo)sulfonilo}amino}propanoilo]amino]etilo) ácido bórico                                 |
| 44 | ((1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-2-[[{(3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)fenilo)sulfonilo}amino)-3-fenilopropanoilo]amino]etilo) ácido bórico                         |
| 45 | ((1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[[{(2 <i>S</i> )-3-fenilo-2-[[{(4-(piridina-3-iloxi)fenilo)sulfonilo}amino}propanoilo]amino]etilo) ácido bórico                                  |
| 47 | [(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-((2 <i>S</i> )-2-[(isoquinolina-5-ilosulfonilo)amino]-3-fenilopropanoilo)amino]etilo] ácido bórico                                               |
| 48 | [(1 <i>R</i> )-1-((2 <i>S</i> )-2-[(1,3-benzotiazol-6-ilosulfonilo)amino]-3-fenilopropanoilo)amino)-2-ciclobutiloetilo]ácido bórico.                                            |

o una sal farmacéutica mente aceptable o un ácido bórico anhídrido o un ácido bórico ester.

9. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéutica mente aceptable o un ácido bórico anhídrido de a misma, en donde:

A es 1;

P es R<sup>D</sup>-C(O)-, o R<sup>D</sup>-S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>D</sup> es benzilo o C<sub>1-4</sub> alquilo;

R<sup>a1</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenil;

R<sup>a2</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-fenil; y

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada una hidroxilo; o Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> untos forman un radical derivado de pinanediol, o manitol.

10. Un compuesto seleccionado de:

| Compuesto | Nombres químicos                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4         | [(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-4-benzilo-1-(ciclobutilometilo)-9,9-dioxido-3,6-dioxo-10-fenilo-7-(2-feniloetilo)-9-tia-2,5,8-triazadec-1-ilo] ácido bórico                                                                                                                         |
| 16        | (2 <i>S</i> )-2-(acetiloamino)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}amino)-2-oxoetilo]-4-fenilobutanamida            |
| 21        | (2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-benzilo-2-({(1 <i>R</i> )-2-ciclobutilo-1-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )-3 <i>a</i> ,5,5-trimetilohexahidro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo]etilo}amino)-2-oxoetilo]-2-[(benzilosulfonilo)amino]-4-fenilobutanamida |
| 22        | {(1 <i>R</i> )-1-[(2 <i>S</i> )-2-[(2 <i>S</i> )-2-(acetiloamino)-4-fenilobutanoilo]amino]-3-fenilopropanoilo)amino]-2-ciclobutiloetilo}ácido bórico                                                                                                                                       |

o una sal farmacéutica mente aceptable o un ácido bórico anhídrido o un ácido bórico ester.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 – 10, y un portador farmacéuticamente aceptable.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES PCT  
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD  
(Capítulo 1 del Tratado de Cooperación de Patentes)  
(Regla PCT 44bis)

|                                                                                                                                                              |                                                                                 |                                                                |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--|
| Referencia de archivo del agente o el Solicitante<br>MPI08 – 013WOM                                                                                          | PARA ACCIONES ADICIONALES Ver el ítem 4 mas adelante                            |                                                                |  |
| Solicitud Intenacional No<br>PCT / US2009/005324                                                                                                             | Fecha de presentación Internacional<br>25 de septiembre de 2009<br>(25.09.2009) | Fecha de Prioridad<br>29 de septiembre de 2008<br>(29.09.2008) |  |
| Clasificación internacional de patentes ((a edición a menos que sea indicada una versión anterior)<br>Ver información relevante en el Formulario PCT/ISA/237 |                                                                                 |                                                                |  |
| Solicitante<br>MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.                                                                                                              |                                                                                 |                                                                |  |

1. Este Informe Preliminar Internacional sobre patentabilidad (Capítulo I) está confeccionado por la Oficina Internacional en nombre del Organismo de Búsqueda Internacional, según la regla 44bis.1(a).
2. Este INFORME consiste en un total de 8 hojas, incluyendo esta carátula.

En las hojas adjuntas, cualquier referencia en el informe escrito al Organismo de Búsqueda Internacional debe ser interpretada como una referencia al Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad (Capítulo I).

3. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes ítem:
- ☒ Campo N° I Base del informe
  - ☐ Campo N° Prioridad II
  - ☐ Campo N° No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial III
  - ☐ Campo N° Falta de uniformidad de la invención IV
  - ☒ Campo N° Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución. V
  - ☐ Campo N° Documentos específicos expuestos VI
  - ☐ Campo N° Falencias específicas de la solicitud internacional VII
  - ☐ Campo N° Observaciones específicas a la solicitud internacional VIII

4. La Oficina Internacional comunica este informe a las Oficinas designadas, en acordanza con las reglas 44bis.3(c) y 93bis.1, pero no antes de la expiración de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (regla 44bis.2), excepto cuando el solicitante realiza una petición expresa invocando el articulo 23(2).

|                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>La Oficina Internacional de WIPO<br/>34, chemin des Colombettes<br/>1211 Geneva 20, Suiza</p> <p>Facsímil N°: +441-22 338 82 70</p> | <p>Fecha de confección de este informe:<br/><i>29 DE MARZO DE 2011 (29.03.2011)</i></p> <p>Funcionario autorizado:</p> <p>Beate Giffo-Schmitt<br/>e-mail: pt03.pct@wipo.int</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Formulario PCT/IB/373 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA  
INTERNACIONAL

PCT

INFORME ESCRITO  
DEL ORGANISMO DE  
BÚSQUEDA INTERNACIONAL  
(regla PCT N° 43bis.1)

|                                                                                                                   |                                                                       |                                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--|
| A<br>Ver formato PCT /ISA/220                                                                                     |                                                                       | Fecha de envío (día/mes/año)<br><br>Ver formato PCT /ISA/220 (segunda hoja) |  |
| Referencia del Solicitante o Agente<br>Ver formato PCT /ISA/220                                                   |                                                                       | PROCEDER Ver abajo, punto 2                                                 |  |
| Referencia Internacional<br><br>PCT / US2009/005324                                                               | Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)<br><br>(25.09.2009) | Fecha de Prioridad(día/mes/año)<br><br>(29.09.2008)                         |  |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPC<br>INV. C07F5/02 A61K31/69 A64935/00 |                                                                       |                                                                             |  |
| Solicitante<br><br>MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC                                                                |                                                                       |                                                                             |  |

1.

Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒

Campo N° I

Fundamento del informe

☐

Campo N° II

Prioridad

☐

Campo N° III

No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

☐

Campo N° IV

Carencia de unidad de la invención

☒

Campo N° V

Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.

☐

Campo N° VI

Documentos específicos expuestos

☐

Campo N° VII

Falencias específicas de la solicitud internacional

☐

Campo N° VIII

Observaciones específicas a la solicitud internacional

2.

**PROCEDER**

Si una solicitud para un Examen Preliminar Internacional es hecha este informe es válido como informe escrito de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA"); excepto cuando el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional según la regla 66.1bis(b) estos informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Si esta opinión es, tal y como se contempla arriba, considerado un informe escrito de IPEA, el solicitante es invitado a presentar ante IPEA una respuesta por escrito junto con, cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido por correo el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3.

Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

|                                                                                                                                                          |                                                                     |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Nombre y dirección postal del ISA/<br>P.B 5818 Patentlaa, 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk – Países Bajos<br>Tel + 31 70 340 – 2040<br>Fax: + 31 70 340 - 3016 | Fecha de confección de este informe<br>Ver formulario PCT / ISA/210 | Funcionario autorizado<br><br>Rinkel, Bert<br>Telefono No+31 70 340-2834 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (abril 2005)  
**INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA  
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional  
**PCT / US2009/005324**

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>Campo Nº I    Bases de esta opinión</b> |
|--------------------------------------------|

1. Con respecto al lenguaje, esta opinión ha sido establecida sobre la base de
  - ☒ la solicitud internacional está en el lenguaje en el cual fue presentada
  - ☐ una traducción de la solicitud internacional a \_\_\_\_\_ la cual es el lenguaje de la traducción elaborada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
2. ☐ esta opinión ha sido establecida tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado o notificado a esta Autoridad bajo la regla 91 (Regla 43bis. 1(a))
3. con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia amino ácido revelada en la solicitud internacional, esta opinión ha sido establecida sobre la base de un listado de secuencia llenada o elaborada:
  - a. *(tipo de material)*
    - ☐ una lista de secuencia
    - ☐ tabla(s) relacionada con la lista de secuencia
  - b. *formato o material*
    - ☐ en papel
    - ☐ en formulario electrónico
  - c. tiempo de presentación / elaboración
    - ☐ contenido en la solicitud internacional como presentado
    - ☐ presentado junto con la solicitud internacional en un formulario electrónico
    - ☐ elaborado subsecuentemente a esta Autoridad para los propósitos de búsqueda
4. Adicionalmente, en el caso de que mas de una versión o copia de un listado de secuencias haya sido presentado o elaborado, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud tal y como es solicitado o no va mas allá de la solicitud tal y como está presentado, de manera apropiado en donde fue elaborado.
5. Comentarios adicionales

Campo Nº V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución

|                          |                      |             |
|--------------------------|----------------------|-------------|
| Novedad                  | Si: Reivindicaciones | <u>1-16</u> |
|                          | NO: Reivindicaciones |             |
| Actividad inventiva      | Si: Reivindicaciones | <u>1-16</u> |
|                          | NO: Reivindicaciones |             |
| Aplicabilidad industrial | Si: Reivindicaciones | <u>1-16</u> |
|                          | NO: Reivindicaciones |             |

2. Citas y Explicaciones  
Vero hoja separada

Re ítem V

La referencia es hecha para el siguiente documento:

D1 = WO 2005 / 021558

1. D1 es considerado como el estado de la técnica mas cercano a la materia objeto de la reivindicación 1, y da a conocer compuestos que contienen boro que tienen actividad de proteasoma. Estos compuestos difieren de los presentes compuestos reivindicados, en que no tienen el radical ciclobutano unido al átomo de carbono al lado del átomo de boro por medio de un enlace de metileno y una fracción "P". Por lo tanto la materia objeto de la reivindicación 1 nuevo (Artículo 33(2) PCT)
2. El problema a ser resuelto por la presente invención puede ser considerado como el suministro de compuestos adicionales que contienen boro que tienen actividad proteasoma. La solución propuesta a este problema en la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera que implica un paso inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones: los compuestos actualmente reivindicados con el ciclobutano y el radical "P" no son alternativas obvias por sobre los compuestos revelados o sugeridos en D1. Entonces parece ser que no hay documentos que hagan obvio para una persona conocedora de la técnica para modificar las enseñanzas de D1, para así llegar a la presente invención. Las reivindicaciones 2 – 15 son dependientes de la reivindicación 1y como tal también cumplen con los requisitos del PCT con respecto a la novedad y al paso inventivo.
3. La reivindicación 16 se refiere a la materia considerada por esta Autoridad como estando cubierta por las disposiciones de la Regla 36.1 (iv) / 67.1 del PCT