

246
~~245~~

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

Forma 2007-0-30 1994-51 2007-0-30 NUCREACIONE
1994-51 PATENTENYU 1 1994-51-AGENCIALLI
1994-51-AGENCIALLI 1994-51-AGENCIALLI

REF: EXPEDIENTE No. 03113269
FECHA DE LA SOLICITUD: Diciembre 30, 2003
SOLICITANTE: AXYS PHARMACEUTICALS, INC
TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES NOVEDOSAS COMO
INHIBIDORES DE CATEPSINA

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 30 de agosto de 2007 y vence 01 de noviembre de 2007 y me permito presentar las siguientes aclaraciones:

En primer lugar, para superar los cuestionamientos sobre la inclusión de materia exceptuada de patentabilidad y la existencia de reivindicaciones de uso establecidas en la acción oficial antes mencionada, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en los cual se han eliminado las reivindicaciones 8 y 9.

El nuevo capítulo reivindicatorio se modifica en virtud del artículo 34 toda vez que constituye una delimitación de la invención que no implica una ampliación del objeto divulgado inicialmente.

Ese Despacho considera que la presente invención centrada en los productos definidos por la fórmula I no es concisa y que se está reivindicando demasiado.

En primer lugar, la fórmula química tipo Markush es una herramienta que surgió precisamente para poder ser concisos cuando era necesario hablar de un grupo de productos

247
246

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

ligados por una estructura principal común y con características y cualidades comunes o similares. Existen cientos de patentes cuyo objeto de protección está definido por una fórmula Markush. Se ha aceptado a nivel internacional tal forma de describir una serie de productos químicos y nunca se ha limitado su uso solo a unos ejemplos dados en la descripción.

En segundo lugar, la descripción y en particular los ejemplos tienen una función de ayudar a entender el lenguaje de las reivindicaciones y por lo tanto lo expresado en la descripción de ninguna manera puede leerse como limitativo de la invención sino meramente ilustrativo. Por eso se escogen ejemplos sin que esto quiera decir que la invención queda limitada a estos ejemplos.

Precisamente, las reivindicaciones es el único aparte de la solicitud que establece y delimita el alcance de la invención. El mismo artículo 28 de la Decisión 486 es claro en establecer que la descripción La descripción tiene por objeto la divulgación de la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. Adicionalmente, subrayamos el hecho que el citado artículo indica que este aparte del documento de patente debe incluir: *"...una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,..."*

Como el examinador puede apreciar se hace mención a la necesidad de incluir ejemplos que permitan visualizar la "mejor manera conocida" de realizar la invención pero de ninguna manera este artículo indica que se deban incluir todas las maneras posibles de hacer la invención ni que la invención va a estar limitada únicamente a los ejemplos que se aporte. Con todo respeto, el examinador está haciendo una interpretación errada de la norma pues está cambiando la norma e indicando que el alcance de la invención está dado por los ejemplos, cuya única función es informativa, y no por las reivindicaciones como lo establece el artículo 51 de la Decisión 486.

2

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Por lo tanto la petición hecha por su Despacho de que la solicitante debe limitar su invención a los productos expresamente explicados en la descripción es totalmente absurda y va en contra del derecho de la solicitante a proteger su invención. Que es difícil investigar para determinar la patentabilidad, no lo rebato, pero ese hecho no establece una norma que diga que entonces el inventor debe renunciar a su derecho porque al examinador de patentes considera extenso el estudio de patentabilidad.

Justamente, la fórmula tipo markush le da la herramienta necesaria para hacer las búsquedas necesarias para determinar las características de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

En la petición hecha por su Despacho se está presionando indebidamente a la solicitante a renunciar de su derecho. Se puede explicar de esta manera, tal como su Despacho lo expresa en la introducción de su Oficio: "la solución planteada al problema en la presente invención es una serie de compuestos para tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de cisteína proteasa (de las cuales la cathepsina forma parte) por inhibición de su actividad enzimática." Ahora, supongamos que la solicitante acceda a la petición de su Despacho y limite su solicitud a solo los ejemplos expresados en la descripción. Un competidor podría perfectamente, con el conocimiento de las enseñanzas de la presente invención, elaborar un producto farmacéutico utilizando alguno o algunos de los productos no reivindicados y entonces vender libremente su producto. Ahora le pregunto a su Despacho: ¿Dónde está el derecho que merece el inventor? ¿Qué clase de patente le fue otorgada? ¿Es solo un título honorífico por haber inventado? ¿Pueden otros aprovecharse económicamente de manera libre afectando negativamente los intereses de la solicitante de la presente invención?

Creo que su Despacho no puede estar creando una situación tan injusta cuando su deber es de acuerdo con el artículo 14 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena: "Los países miembros otorgarán patentes....".

De acuerdo con lo anterior, ruego de manera respetuosa que se elimine tal petición. Se debe tener en cuenta que la única razón para limitar una invención es que el alcance de la misma

249
248

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

toque terrenos en los cuales terceros tienen el derecho. No puede argumentarse para tal limitación que es muy difícil estudiar la solicitud. Para esto existen métodos de estudio y herramientas de computación que facilitan la tarea.

Excepción a la patentabilidad.

La solicitante accede a retirar de su capítulo reivindicatorio la reivindicación 8 dirigida a un método terapéutico.

Reivindicaciones dirigidas a usos o a un uso distinto.

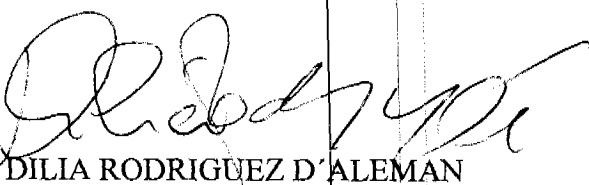
La solicitante accede a retirar de su capítulo reivindicatorio la reivindicación 9 dirigida al uso de los compuestos.

De acuerdo a lo anterior, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones y solicito a su Despacho continuar con el trámite y el estudio juicioso de la presente solicitud.

En vista de los argumentos expuestos, se solicita respetuosamente a la Oficina de Patentes Colombiana retirar todas las objeciones.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

MRO/srch

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material

☒ Modificación a una solicitud

2) SOLICITANTE

Nombre: AXYS
PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 180 Kimball Way,
South San Francisco, CA
94080 USA

Nacionalidad o Domicilio:
California, Estados Unidos

Lugar de Constitución:
Delaware, Estados Unidos

Teléfono:
E. Mail:

Fax:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO _____

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-
53 Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax:
6350824

E. Mail:
info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 03113269

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio

6) Comprobante de pago No. 07-87,112 de Octubre 23 de 2007

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma

C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

25253

X^3 comprende un anillo heteromonocíclico que contiene 4 a 6 miembros del anillo o un sistema de anillo heterobícíclico fusionado que contiene 8 a 14 átomos miembros del anillo y cualquier cetona carbocíclica, iminocetona o tiocetona derivado de esta;

En donde dentro de R^5 , X^2 o X^3 cualquier sistema de anillo alicíclico o aromático puede ser sustituida adicionalmente por 1 a 5 radicales independientemente seleccionados de alquilo (C_{1-6}), alquilideno (C_{1-6}), ciano, halo, alquilo (C_{1-4}) halo-sustituído, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{12}$, $-X^4OC(O)R^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $O-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$ y $-X^4S(O)_2R^{13}$ y/o 1 radical seleccionado de $-R^{14}$, $-X^4OR^{14}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$, $-X^4C(O)R^{14}$, $-X^4C(O)OR^{14}$, $-X^4OC(O)R^{14}$, $-X^4NR^{14}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{14}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{14}R^{12}$, $-X^4NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ y $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$, en donde X^4 es un enlace o alquilo (C_{1-6}); R^{12} en cada ocurrencia independientemente es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), o alquilo (C_{1-6}) halo-sustituído; R^{13} es alquilo (C_{1-6}) o alquilo (C_{1-6}) halo-sustituído; y R^{14} es cicloalquilo (C_{3-10}) alquilo (C_{0-6}), hetero (C_{3-10}) cicloalquilo (C_{0-3}) alquilo, arilo (C_{6-10}) alquilo (C_{0-6}),

8

hetero arilo (C₅₋₁₀) alquilo (C₀₋₆), bicicloarilo (C₉₋₁₀) alquilo (C₀₋₆) o hetero (C₈₋₁₀) bicicloarilo (C₀₋₆) alquilo;

R¹ es hidrógeno, halo o (C₁₋₆) alquilo y R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano halo, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -4X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)R¹², -X⁴OC(O)R¹², -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹²R¹², -X⁴NR¹²S(O)₂R¹², -X⁴P(O)(OR¹²)OR¹², -X⁴OP(O)(OR¹²)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)R¹², -X⁴S(O)R¹³, -X⁴S(O)₂R¹³, -R¹⁴, -X⁴OR¹⁴, -X⁴SR¹⁴, -X⁴S(O)R¹⁴, -X⁴S(O)₂R¹⁴, -X⁴C(O)OR¹⁴, -X⁴C(O)OR¹⁴, -X⁴OC(O)R¹⁴, -X⁴NR¹⁴R¹², -X⁴NR¹²C(O)R¹⁴, -X⁴NR¹²C(O)OR¹⁴, -X⁴C(O)NR¹²R¹², -X⁴S(O)₂NR¹⁴R¹², -X⁴NR¹²S(O)₂R¹⁴, -X⁴NR¹²C(O)NR¹⁴R¹² y -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹⁴R¹², en donde X⁴, R², R¹³ y R¹⁴ son como se definió anteriormente; o R¹ y R² tomados juntos con el átomo de carbono al cual tanto R¹ y R² están unidos forman cicloalquilenos (C₃₋₈) o heterocicloalquilenos (C₃₋₈); en donde dentro de dicho R² cualquier heteroarilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenos o heterocicloalquilenos es opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo (C₁₋₆), alquildieno (C₁₋₆), ciano, halo alquilo (C₁₋₄) halo-sustituido, nitro, -X⁴NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(O)R¹², -X⁴NR¹²C(O)OR¹², -X⁴NR¹²C(O)NR¹²R¹², -X⁴NR¹²C(NR¹²)NR¹²R¹², -X⁴OR¹², -X⁴SR¹², -X⁴C(O)OR¹², -X⁴C(O)R¹², -X⁴OC(O)R¹²,

$X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}S(O)_2R^{12}$,
 $X^4P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$ $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$,
 $-X^4S(O)_2R^{13}$ y $-X^4C(O)R^{13}$, en donde X^4 , R^{12} y R^{13} son como se definió
 anteriormente;

R^3 es $-C(R^6)(R^6)X^5$, en donde R^6 es como se definió anteriormente y
 X^5 se selecciona de $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$,
 $X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^{12}$, $-X^4SR^{12}$,
 $X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{12}$, $-X^4OC(O)R^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$,
 $X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4R^{12}$,
 $X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{13}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$ y
 $X^4S(O)_2R^{13}$, $-R^{14}$, $-X^4OR^{14}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$,
 $X^4C(O)R^{14}$, $-X^4C(O)OR^{14}$, $-X^4OC(O)R^{14}$, $-X^4NR^{14}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{14}$,
 $-X^4NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-XC(O)NR^{14}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{14}R^{12}$,
 $X^4NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ y $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$ en
 donde X^4 , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se definió anteriormente;

R^4 es $-NR^6R$, $-NR^6R^{14}$, $-NR^6R^{15}$ o $-NR^6X^5C(O)R^{14}$ en donde R^6 , X^5 y
 R^{14} son como se definió anteriormente y R^{15} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6})
 o $-X^5OR^6$ en donde X^5 es como se describió anteriormente; o R^6 y
 R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual R^6 y R^{15} están unidos de
 hetero cicloalquilo (C_{3-6}), hetero arilo (C_{5-10}) o hetero bicicloarilo (C_{8-10});

Dentro de R^3 y R^4 cualquier sistema de anillos aromáticos pueden ser sustituidos adicionalmente por 1-5 radicales independientemente seleccionados de alquilo (C_{1-6}), alquilideno (C_{1-6}), ciano, halo, alquilo (C_{1-4}) halo-sustituido, nitro, $-X^4NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(NR)^{12}NR^{12}R^{12}$, $-X^4OR^2$, $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{12}$, $-X^4OC(O)R^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}SO_2R^{12}$, $-X^4P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-X^4OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NX^4NR^{12}C(O)R^{13}$, $-X^4S(O)R^{13}$, $-X^4C(O)R^{13}$ y $-X^4S(O)_2R^{13}$ y/o 1 radical seleccionado de R^{14} , $-X^4OR^{14}$, $-X^4SR^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-X^4S(O)R^{14}$, $-XC(O)R^{14}$, $-X^4C(O)OR^{14}$, $-X^4OC(O)R^{14}$, $-X^4NR^{14}R^{12}$, $-X^4NR^{12}C(O)R^{14}$, $-X^4NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-X^4C(O)NR^{14}R^{12}$, $-X^4S(O)_2NR^{14}R^{12}$, $-X^4NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $-X^4NR^{12}C(O)NR^{14}R^{12}$ y $-X^4NR^{12}C(NR^{12})NR^{14}R^{12}$; y dentro de R^3 y R^4 cualquier porción alifática puede ser sustituida adicionalmente por 1-5 radicales independientemente seleccionados de ciano, halo, nitro, $-NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})NR^{12}R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-C(O)O^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $-P(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-OP(O)(OR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)R^{13}$ y $-S(O)_2R^{13}$; en donde X^4 , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se describió anteriormente;

Con la condición de solamente una estructura de anillo bicíclica está presente dentro de R^3 y R^4 ; y los derivados de N-óxido, derivados de

251
856

prodroga, derivados protegidos, isómeros inhibidores y mezclas de isómeros de estos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales compuestos y los derivados de N-óxido, derivados de prodroga, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en la cual:

X^1 es $-NHC(R^1)(R^2)X^2$ o $-NHX^3$;

X^2 es ciano, $-C(O)X^3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CF_2CF_2R^9$, $-CH=CHS(O)_2R^5$, $-C(O)CF_2C(O)NR^5R$, $-C(O)C(O)NR^5R^6$, $-C(O)C(O)OR^5$, $-C(O)CH_2OR^5$, $-C(O)CH_2N(R^6)SO_2R^5$ o $-C(O)C(O)R^5$; en donde R^5 y R^6 son como se describió anteriormente;

X^3 comprende un anillo heteromonocíclico que contiene 4 a 6 átomos y miembros del anillo o un sistema de anillo heterobíclico fusionado que contiene 8 a 14 átomos miembros del anillo y cualquier cetona carboxídica, iminocetona o tiocetona derivada de este;

En donde dentro de R^5 , X^2 o X^3 cualquier sistema de anillo alicíclico o aromático puede ser sustituido adicionalmente por 1 a 5 radicales

258
257

independientemente seleccionados de alquilo (C_{1-6}) o $-X^4OC(O)R^{12}$ y/o
1 radical seleccionado de $-R^{14}$, $-X^4C(O)R^{14}$ o $-X^4OC(O)R^{14}$;

En donde X^4 , R^{12} y R^{14} son como se describió anteriormente;

R^1 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}) y R^2 es hidrógeno, $-X^4OR^{12}$, (C_{5-10})
heteroaril (C_{0-6}) alquilo, (C_{5-10}) aril (C_{0-6}) alquilo, (C_{5-10}) cicloalquil (C_{0-6})
alquilo, (C_{5-10}) heterocicloalquil (C_{0-6}) alquilo o alquilo (C_{1-6}); o R^1 y R^2
tomados juntos con el átomo de carbono al cual ambos R^1 y R^2 están
unidos forman el cicloalquilenos (C_{3-8}) o heterocicloalquilenos (C_{3-8}); en
donde dentro de dicho R^2 cualquier heteroarilo, arilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, cicloalquilenos o heterocicloalquilenos está
opcionalmente sustituido con uno o más radicales independientemente
seleccionados de alquilo (C_{1-6}) e hidróxi;

R^3 es $-CH_2X^5$, en donde X^5 en cada ocurrencia independientemente se
selecciona de $-X^4SR^{12}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4S(O)_2R^{13}$, $-X^4C(O)R^{13}$,
 $-X^4SR^{14}$, $-R^{14}$, $-X^4S(O)_2R^{14}$, X^4R^{12} , $-X^4C(O)R^{14}$, $-X^4C(O)NR^{14}R^{12}$, en
donde X^4 , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se definió anteriormente;

R^4 es $-NR^6R^6$, $-NR^6R^{14}$, $-NR^6R^{15}$ o $-NR^6X^5C(O)R^{14}$ en donde R^6 , X^5 y
 R^{14} son como se definió anteriormente y R^{15} es hidrógeno, alquilo (C_{1-6})
o $-X^5OR^6$ en donde X^5 es como se describió anteriormente; o R^6 y

259
258

R^{15} juntos con el átomo de nitrógeno al cual R^6 y R^{15} están unidos forman hetero (C_{3-10})cicloalquilo, hetero (C_{5-10}) arilo o hetero (C_{8-10}) bicicloarilo;

En donde dentro de R^3 y R^4 cualquier sistema de anillo alicíclico o aromático puede ser sustituido adicionalmente por 1 - 5 radicales independientemente seleccionados de alquilo (C_{1-6}), ciano, halo, nitro, alquilo (C_{1-4}) halo-sustituido, $-X^4OR^{12}$, $-X^4C(O)OR^{12}$, $-X^4C(O)R^{13}$, $-X^4C(O)NR^{12}R^{12}$, $-X^4NR^{12}S(O)_2R^{12}$ y/o 1 radical seleccionado de $-R^{14}$, $-X^4OR^{14}$ y $-X^4C(O)NR^{14}R^{12}$; dentro de R^3 y R^4 cualquier porción alifática puede ser sustituida adicionalmente por 1 - 5 radicales independientemente seleccionados de ciano; en donde X^4 , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se describió anteriormente; con la condición de que solo una estructura de anillos bicíclica está presente dentro de R^3 o R^4 ; y los derivados N-óxido, derivados de prodrogas, derivados de prodrogas, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de tales compuestos y los derivados de N-óxido, derivados de prodrogas, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de estos isómeros.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el cual:

X^1 es $-NHC(R^1)(R^2)X^2$ o NHX^3 ;

X^2 es ciano, $-C(O)X^3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, (E)-2-benzenesulfonil-vinilo, 2-dimetilcarbamoil-2,2-difluoro-acetilo, 1-benzilcarbamoil-metanoilo, 1-benziloxi (oxalil), 2-benziloxi-acetilo, 2-benzenesulfonilamino-etanoil o 2-oxo-2-fenil-etanoil;

X^3 es 1H-benzoimidazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, piridazin-3-ilo, 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 2-metil-4-oxo-tetrahydro-furan-3-ilo, 2-etil-4-oxo-tetrahydro-furan-3-ilo, 4-oxo-1-(1-fenil-metanoil)-pirrolidin-3-il o (S)-2-acetoxi-4-oxo-azetidin-3-il;

R^1 es hidrógeno o metilo y R^2 es hidrógeno, metoximetilo, alquilo (C_{1-6}), fenetilo, tiofen-2-il o 5-metil-furan-2-ilo, o (ii) R^1 y R^2 tomados juntos con el átomo de carbono al cual ambos R^1 y R^2 están unidos del ciclopropileno, tetrahydro-piran-4-ileno o metil-piperidin-4-ileno.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el cual R^3 se selecciona de tiofene-2-sulfonilmetilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, benzenesulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, 2-(1,1-difluorometoxi)-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-benzenesulfonil-etilo, 2-(piridino-2-sulfonil)-etilo, 2-(piridino-4-sulfonil)-etilo, 2-

fenilmetanosulfonil-etilo, oxi-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, prop-2-
ene-1-sulfonilmetilo, 4-metoxi-fenilmetanosulfonilmetilo, p-
tolilmetilesulfonilmetilo, 4-cloro-fenilmetanosulfonilmetilo, o-
tolilmetanosulfonilmetilo, 3,5-dimetil-fenilmetanosulfonilmetilo, 4-
trifluorometil-fenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometoxi-
fenilmetanosulfonilmetilo, 2-bromo-fenilmetanosulfonilmetilo,
piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo,
piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, naftalen-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-
metil-fenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometil-
fenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometoxi-
fenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-2-trifluorometoxi-
fenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-6-trifluorometil-
fenilmetanosulfonilmetilo, 3-cloro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-
fluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluoro-
fenilmetanosulfonilmetilo, 2-ciano-fenilmetanosulfonilmetilo, 4-terc-
butil-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-metil-
fenilmetanosulfonilmetilo, 3-fluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, 4-
fluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-cloro-fenilmetanosulfonilmetilo,
2,5-difluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-difluoro-
fenilmetanosulfonilmetilo, 2, 5-dicloro-fenilmetanosulfonilmetilo, 3,
4-dicloro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-(1,1-difluoro-metoxi)-
fenilmetanosulfonilmetilo, 2-ciano-fenilmetanosulfonilmetilo, 3-
ciano-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometoxi-

fenilmetanosulfonilmetilo, 2,3-difluoro-fenilmetanosulfonilmetilo,
 2,5-difluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, bifenil-2-
 ilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetilo, 3-fluoro-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 3,4-difluoro-fenilmetanosulfonilmetilo,
 2,4-difluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,6-trifluoro-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,5-trifluoro-fenilmetanosulfonilmetilo,
 2,3,4-trifluoro-fenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,5-trifluoro-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 2,5,6-trifluoro-fenilmetanosulfonilmetilo,
 2-cloro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-metil-propano-1-
 sulfonilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-
 4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-5-
 trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-3-
 trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-metoxi-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 3,5 bis-trifluorometil-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 4-difluorometoxi-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 2-difluorometoxi-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxi-
 fenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-dicloro-fenilmetanosulfonilmetilo,
 bifenil-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-
 ilmetanosulfonilmetilo, 5-cloro-tiofen-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-[4-
 (1,1-difluoro-metoxi)-benzenesulfonil]-etilo, 2-[2-(1,1-difluoro-
 metoxi)-benzenesulfonil]-etilo, 2-[3-(1,1-difluoro-metoxi)-
 benzenesulfonil]-etilo, 2-(4-trifluorometoxi-benzenesulfonil)-etilo, 2-

(3-trifluorometoxi-benzenesulfonil)-etilo, 2-(2-trifluorometoxi-benzenesulfonil)-etilo, (cianometil-metil-carbamoil)-metilo, butilo, bifenil-3-ilmetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilo, 2-benzenesulfonil-etilo, isobutilsulfanilmetilo, 2-fenilsulfanil-etilo, cyclohexilmetanosulfonilmetilo, 2-ciclohexil-etanesulfonilo, benzilo, naftalen-2-ilo, benzilsulfanilmetilo, 2-trifluorometil-benzilsulfanilmetilo, 5-bromo-tiofen-2-ilmetilo, fenilsulfanil-etil y ciclopropilmetanosulfonilmetil.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en que R⁴ se selecciona de fenilamino, benzilamino, 4-fenoxi-fenilamino, fenetilamino, 3-fenil-propilamino, morfolin-4-ilo, ciclohexilamino, naftalen-1-ilmetil-amino, piridin-3-ilamino, 6-metoxi-piridin-3-ilamino, diisobutilamino, 4-nitro-benzilamino, 2-tiofen-2-il-etilamino, 3-fenoxi-fenilamino, cianometil-amino, (piridin-3-ilmetil)-amino, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilamino, 2-piridin-2-il-etilamino, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, ciclohexilmetil-amino, 2-metoxi-benzilamino, 1-fenil-etilamino, (piridin-4-ilmetil)-amino, benzil-metil-amino, 3-nitro-benzilamino, 4-metoxi-fenilamino, 3-carbamoil-fenilamino, 4-carbamoil-fenilamino, (tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, dimetilamino, butilmetilamino, diisopropilamino, propilmetilamino, 1-(benzooxazol-2-carbonil)-propilamino e isobutilmetilamino.

6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste de:
- 6. 2-butil-N-cianometil-N'-fenil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-fenil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-fenil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-piridin-4-ilmetil-malonamida; N-1-(benzooxazole-2-carbonil)-3-fenil-propil-N'-benzil-2-ciclohexilmetil-malonamida; N-cianometil-N-ciclohexil-2-ciclohexilmetil-malonamida; N-benzil-N-cianometil-2-ciclohexilmetil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-(4-fenoxi-fenil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-(3-fenil-propil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-3-morfolin-4-il-3-oxo-propionamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-naftalen-1-ilmetil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-piridin-3-il-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N',N'-diisobutil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N',N'-diisopropil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(6-metoxi-piridin-3-il)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(2-tiofen-2-il-etil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(3-fenoxi-fenil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(4-nitro-benzil)-malonamida; N,N'-bis-cianometil-2-ciclohexilmetil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-(2-piridin-2-il-etil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-3-(2,3-dihidro-indol-1-il)-

3-oxo-propionamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxo-propionamida; N-cianometil-2,N'-bis-ciclohexilmetil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-(2-metoxi-benzil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-(1-fenil-etil)-malonamida; N-benzil-N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-metil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(3-nitro-benzil)-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-(4-metoxi-benzil)-malonamida; N-(3-carbamoil-fenil)-N-cianometil-2-ciclohexilmetil-malonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-piridin-3-ilmetil-malonamida; N-(4-carbamoilfenil)-N-cianometil-2-ciclohexilmetilmalonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-tetrahidrofur-2-ilmetilmalonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-3-oxopropionamida; N-terc-butil-N'-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-metilmalonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N'-metil-N'-propilmalonamida; N-butil-N'-cianometil-2-ciclohexilmetil-N-metilmalonamida; N-cianometil-2-ciclohexilmetil-N',N'-dimetilmalonamida; N-benzil-N-cianometil-2-(2-fenilsulfaniletal)-malonamida; 2-(2-fenilsulfoniletal)-N-benzil-N'-cianometilmalonamida; 2-(2-benzenesulfonil-etil)-N-[(S)-1-(1-benzooxazol-2-il-metanoil)-pentil]-N-benzil-malonamida; N,N'-bis-[(S)-1-(1-benzooxazol-2-il-metanoil)-propil]-2-ciclohexilmetilmalonamida; y los derivados N-óxido, derivados de prodroga, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Publication number: **0 611 756 A2**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: **94102404.4**

Date of filing: **17.02.94**

Int. Cl.⁵: **C07D 209/16, A61K 31/40,
C07D 403/12, C07D 405/12,
C07K 5/06, C07C 271/16,
C07C 271/22, C07C 311/19,
C07C 233/22**

Priority: **19.02.93 JP 30182/93
09.08.93 JP 197305/93**

Date of publication of application:
24.08.94 Bulletin 94/34

Designated Contracting States:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

Applicant: **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka 541 (JP)**

Inventor: **Sohda, Takashi
27-20, Higashikanmaki 2-chome
Takatsuki, Osaka 569 (JP)
Inventor: Fujisawa, Yukio
1-31-104, Mikagenakamachi 4-chome
Higashinada-ku, Kobe, Hyogo 658 (JP)**

Inventor: **Yasuma, Tsuneo
20-5, Takada-cho
Ibaraki, Osaka 567 (JP)**

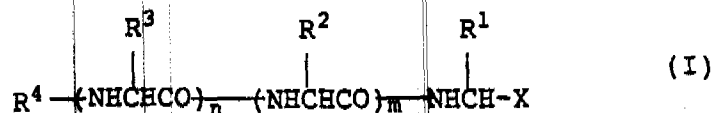
Inventor: **Mizoguchi, Junji
18-D75-206, Tsukumodal 5-chome
Suita, Osaka 565 (JP)**

Inventor: **Kori, Masakuni
20-4, Aoyama 5-chome,
Shijimi-cho
Miki, Hyogo 673-05 (JP)
Inventor: Takizawa, Masayuki
1-1-709, Shinoharaobanoyamacho 1-chome
Nada-ku, Kobe, Hyogo 675 (JP)**

Representative: **von Kreisler, Alek,
Dipl.-Chem. et al
Patentanwälte
von Kreisler-Selting-Werner
Bahnhofsvorplatz 1 (Deichmannhaus)
D-50667 Köln (DE)**

Alcohol or aldehyde derivatives as cathepsin L inhibitor and bone resorption inhibitor.

The present invention provides a cathepsin L inhibitor containing a compound of the formula:



wherein R¹ is a hydrogen atom or an arylalkyl, heterocyclic-alkyl or lower alkyl group which may be substituted; R² and R³ independently are a hydrogen atom or a hydrocarbon residue which may be substituted; R⁴ is an alkanoyl, sulfonyl, carbonyloxy, carbamoyl or thiocarbamoyl group which may be substituted; X is formula: -CHO or -CH₂OB (wherein B is a hydrogen atom or a protecting group of hydroxyl group); m and n independently are an integer of 0 or 1; provided that R⁴ is an alkanoyl group substituted by aryl, a sulfonyl group substituted by aryl having more than 9 carbon atoms or by lower alkyl, or a carbamoyl or thiocarbamoyl group which may be substituted when R¹ is an unsubstituted lower alkyl, arylalkyl or methylthioethyl group, R² and R³ independently are a lower alkyl or arylalkyl, X is -CHO, m is 1 and n is 0 or 1, or a salt thereof.

Compound (I) is useful as a prophylactic/therapeutic agent for osteoporosis.

wherein R¹ is a hydrogen atom or an arylalkyl, heterocyclic-alkyl or lower alkyl group which may be substituted; R² and R³ independently are a hydrogen atom or a hydrocarbon residue which may be substituted; R⁴ is an alkanoyl, sulfonyl, carbonyloxy, carbamoyl or thiocarbamoyl group which may be substituted; X is formula: -CHO or -CH₂OB (wherein B is a hydrogen atom or a protecting group of hydroxy group); m and n independently are an integer of 0 or 1; provided that R⁴ is an alkanoyl group substituted by aryl, a sulfonyl group substituted by aryl having more than 9 carbon atoms or by lower alkyl, or a carbamoyl or thiocarbamoyl group which may be substituted when R¹ is an unsubstituted lower alkyl, arylalkyl or methylthioethyl group, R² and R³ independently are a lower alkyl or arylalkyl, X is -CHO, m is 1 and n is 0 or 1, or a salt thereof.

2. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R¹ is an indolyl-lower alkyl.
3. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R¹ is a naphthyl-lower alkyl.
4. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R¹ is a phenyl-lower alkyl.
5. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R¹ is a hydrogen or lower alkyl.
6. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R² is a branched lower alkyl.
7. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R² is a phenyl-lower alkyl.
8. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R³ is a branched lower alkyl.
9. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R³ is a hydrogen.
10. The cathepsin L inhibitor according to claim 1 wherein R⁴ is an alkanoyl, sulfonyl, carbonyloxy, carbamoyl or thiocarbamoyl group substituted by an alkyl, aryl, arylalkyl or alicyclic hydrocarbon group.
11. The cathepsin L inhibitor according to claim 10, wherein R⁴ is an alkanoyl group substituted by aryl, a sulfonyl group substituted by aryl having more than 9 carbon atoms or by lower alkyl, or a carbamoyl or thiocarbamoyl group which may be substituted.
12. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, wherein X is -CHO or -CH₂OH.
13. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, wherein m is 1 and n is 1.
14. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, wherein m is 1 and n is 0.
15. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, wherein m is 0 and n is 0.
16. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, wherein R¹ is a lower alkyl which may be substituted by indolyl; R² is a lower alkyl; R⁴ is a naphthylsulfonyl or dibenzylacetyl; X is -CHO or -CH₂OH; m is 0 or 1 and n is 0.
17. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, which contains N-(1-naphthylsulfonyl)-(L)-isoleucyl-(L)-tryptophanal.
18. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, which contains N-dibenzylacetyl-(L)-tryptophanal.
19. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, which contains N-(1-naphthylsulfonyl)-(L)-isoleucyl-(L)-alaninal.
20. The cathepsin L inhibitor according to claim 1, which contains N-(1-naphthylsulfonyl)-(L)-isoleucyl-(L)-tryptophanol.
21. A bone resorption inhibitor containing a compound of the formula:

Table 8 (continued)

Example No.	R	Melting Point (°C)	Recrystallization Solvent	Optical Rotation [α] _D (c, solvent)	Procedure followed (Example No.)
90	[(4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄)CH ₂](PhCH ₂)CH-CO-	114-115	AcOEt-hexane	-18.0° (0.475, CHCl ₃)	— 7)
91	[4-(4-Tol-SO ₂ NH)-C ₆ H ₄ CH ₂](PhCH ₂)CH-CO-	150-151	AcOEt-hexane	-16.1° (0.815, DMSO)	— 8)
92	[[4-(C ₂ H ₅ O) ₂ P(O)CH ₂]-C ₆ H ₄ NHCO](PhCH ₂)CH-CO-	— 3)		-37.1° (0.52, CHCl ₃)	1
93	(C ₂ H ₅ OOCC)(PhCH ₂)CH-CO-	— 4)			1
94	[(PhCH ₂) ₂ N-CO]-(PhCH ₂)CHCO-	— 5)		-21.8° (0.405, CHCl ₃)	— 9)
95	(PhCH ₂ NH-CO)-(PhCH ₂)CHCO-	187-188	AcOEt-hexane	-40.8° (0.83, DMSO)	— 10)
96	Ph ₂ CH-CO-	207-209	AcOEt-hexane	-24.8° (0.345, DMSO)	1
97	(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-CO-Ile-	164-165	ethanol-hexane	-54.8° (0.53, CH ₃ OH)	13

Leu: (L)-leucine, Val: (L)-valine, Ph: phenyl, 4-Tol: 4-tolyl, AcOEt: ethyl acetate

Note 1) Amorphous solid

NMR (8 ppm in CDCl₃): 2.29&2.31 (3H, each s), 2.34-2.52 (1H, m), 2.60-3.08 (6H, m), 3.18-3.42 (2H, m), 3.93-4.11 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.42&6.50 (1H, each d, J=2.2Hz), 7.00-7.40 (13H, m), 7.89 (1H, broad).

Note 2) Amorphous solid

NMR (8 ppm in CDCl₃): 2.32-2.50 (1H, m), 2.60-3.07 (4H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.75&3.78 (3H, each s), 3.92-4.15 (1H, m), 5.04-5.20 (1H, m), 6.31&6.43 (1H, each d, J=2.3Hz), 6.79 (2H, d, J=8.5Hz), 7.02-7.46 (9H, m), 7.87-8.00 (1H, broad).

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
Dilia Maria Rodríguez D'Aleman.

ASUNTO

Radicación	03-113269
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Oficio	2274
Folios	007

Patente de Invención ☐ X Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US02/17922
Fecha de Presentación Internal. Junio 4 de 2002

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 19 a 117 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 251 a 266 como se radicó en 30.10.2007
- 1.3. Prioridad: Estados Unidos, Junio 4 de 2001, 60/295.744

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES NOVEDOSAS COMO INHIBIDORES DE CATEPSINAS, folio 1 y 19.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos derivados de la fórmula I, útiles para tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de cisteína proteasa (de las cuales la catepsina forma parte) por inhibición de su actividad enzimática. Adicionalmente se reivindican composiciones farmacéuticas que los contienen y un proceso de preparación de los mismos.

Reivindicaciones 1 a 6: Compuestos derivados de la fórmula (I)
Reivindicación 7: Composición farmacéutica con cantidad efectiva de uno de los compuestos en combinación con excipientes aceptables.
Reivindicación 8: Un proceso para preparación de compuestos derivados de la fórmula 1.

- Los compuestos de la solicitud en estudio están catalogados según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) como A61K31/277, C07C255/42.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Junio 4 de 2001.

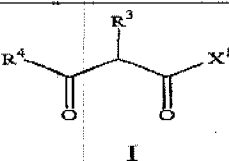
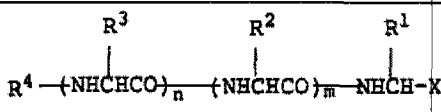
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	EP0611756	Alcohol or aldehyde derivatives as cathepsin L inhibitor and bone resorption inhibitor	1994-08-24

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Novedad (artículo 16 D486)

- En la primera reivindicación se presentan compuestos derivados de (I) como se observa en la tabla a continuación.
- El estado de la técnica representado por D1, presenta compuestos de estructura idéntica según la tabla a continuación y los ejemplos 92, 94, 95, 188 y 191, página 38 del documento original (folio 270).
- El elemento característico de las composiciones reivindicadas, ya era conocido en D1; por lo cual los compuestos reivindicados no pueden considerarse nuevos.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES	
SOLICITUD	D1 (EP0611756)- Reivindicación 1
Un compuesto de fórmula (I)	Un inhibidor de catepsina L que contiene un compuesto de fórmula (I)
 I	
Donde: X1 es NHCR1R2X2 (donde R1 y R2 son H). X2 es COCOR5 (R5 es alquilo)	Donde: R1 es H o un arilalquilo. X es CHO o CH2OB (B es un H o un grupo protector de OH)
R3 es CR6R6X5 donde R6 es H o alquilo 1-6 y X5 es X4NR12R12(X4 es un enlace o alquilo 1-6, y R12 es H o alquilo 1-6 y otras opciones), <u>es decir un grupo (CH2)n-NH2</u> .	R2 y R3 son independientemente H o un residuo de hidrocarburo que puede estar sustituido.
R4 es NR6R6 u otras opciones, donde R6 es H o alquilo 1-6.	R4 es un alcanoilo, sulfonilo, caboniloxi y otras opciones. m y n pueden ser 0-1

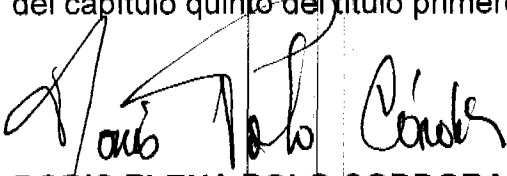
5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0611756	1 y dependientes (2 a 7)	Novedad

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 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.

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 N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 275	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202074
------------------------------------	--