Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-167060- -8	**FECHA**: 2014-02-14 11:35:43
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	**EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	**FOLIOS**: 17
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 11-167060- -8
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 1911
Folios: 17

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/EP2010/056166				
Fecha de Presentación Internacional	06/05/2010				

Mediante oficio No 247 notificado por fijación en lista de fecha de 14 de Enero del 2014 este Despacho en forma equivocada requirió a la doctora Alicia Lloreda en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que dentro del plazo de sesenta días presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente que se tramita dentro del expediente de la referencia.

Teniendo en cuenta que mediante escrito radicado en esta entidad el 14 de Enero del 2013 bajo el número 11-167060-00005, la doctora Margarita Castellanos Abondano informa el cambio de apoderado del solicitante, adjuntando para tal efecto el documento de sustitución de poder debidamente diligenciado, es procedente revocar en su totalidad el oficio No. 247 de 14 de Enero del 2014 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento a su nombre, en los siguientes términos.

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

Descripción:	Radicación 11-167060-00000	05/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	Radicación 11-167060-00000	05/Diciembre/2011

Prioridades:	US 61176138 US 61289753	07/Mayo/2009 23/Diciembre/2009

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.

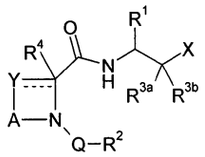
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Compuestos carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar inhibidores altamente selectivos de calpaína a bajas concentraciones séricas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos del tipo carboxamida de fórmula (I) que inhiben efectivamente la calpaína aún a bajas concentraciones y que son altamente selectivos contra calpaína frente a otros cisteína proteasas.



(I)

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4412 // C07D207/26.

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

El objeto de las reivindicación 34 no es patentable de acuerdo con el artículo citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

El uso de las reivindicaciones 27 y 29 a 33 no son patentables, de acuerdo con el Art 14, ya que aunque se encabezan como compuestos hacen referencia al uso de los mismos.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4 y 6 no son concisas porque las definiciones de R1, por ejemplo arilo, hetarilo, O-arilo y CH_2-arilo no permiten limitar el alcance de la invención, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 1 no es clara toda vez que emplea definiciones no utilizadas en el campo técnico, por ejemplo “C1-3 alcandiilo lineal”.

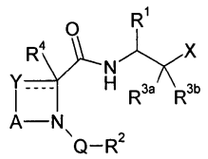
Las reivindicaciones 14, 16 y 18 no son claras toda vez que no definen los radicales X, Q, R1, R2, R3a, R3b y Ry de los compuestos de fórmula I-A, -B y –C, respectivamente.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a cuatro grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1er grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde el anillo heteroaromático formado por C-Y-A-N es un anillo de pirrol



(I)

2do grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde el anillo heteroaromático formado por C-Y-A-N es un anillo de imidazol.

3er grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde el anillo heteroaromático formado por C-Y-A-N es un anillo de piridina.

4to grupo inventivo: Compuestos de fórmula I en donde el anillo heteroaromático formado por C-Y-A-N es un anillo de tiazol.

Los grupos inventivos 2, 3 y 4 están anticipados por los documentos D1 y D2, mientras que la sustitución por un anillo de pirrol con un grupo oxo en posición 5 no es anticipada en el estado de la técnica.

Se le sugiere a la Solicitante restringir la materia a patentar al primer grupo inventivo reclamado en las reivindicaciones 14 (donde q=2), 15, 16 (donde s=1), 25 (excepto el último compuesto del listado) y 26. El solicitante también puede realizar una o más

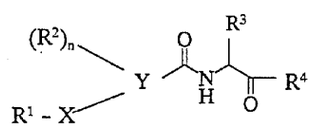
de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: mayo 7 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2328438	"HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE"	28/Octubre/1999
D2	WO2008080969	"CARBOXAMIDE COMPOUNDS AND THEIR USE AS CALPAIN INHIBITORS"	10/Julio/2008

El documento D1[1] divulga amidas de la fórmula (I) que presentan actividad inhibidora de cisteínas proteasas tales como calpaína (Pág. 3, línea 41 a Pág. 4, línea 14) útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, isquemia, distrofia muscular, quimioterapia, inflamaciones y desordenes reumáticos (Pág. 17, líneas 7-26).

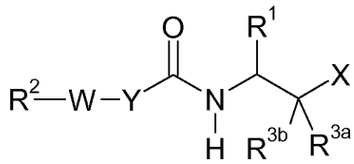


(I)

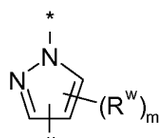
Donde R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo; R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil; R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido; X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido; Y es piridina, pirimidina, pirazina, imidazol o tiazol; R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; R7 es H, alquilo C1-6; R8 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; n es 0, 1 o 2; m y o son 0, 1, 2, 3 o 4 (Pág. 4, línea 1 a Pág. 6, línea 19).

El documento D2[2] enseña compuestos de tipo carboxamida de fórmula (I) que son inhibidores de calpaína útiles en el tratamiento de desórdenes asociados con alta actividad de calpaína (Pág. 1, líneas 5 a 9).

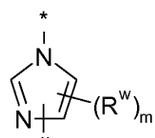
1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2328438A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19991028&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP
2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008080969A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080710&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP



Donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3; Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido; W es un radical W1, W2 o junto con R2 forma un radical biciclico o tricíclico (Pág. 4, línea 30 a Pág. 11, línea 10).



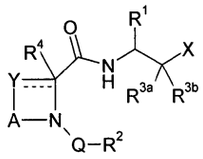
(W1)



(W2)

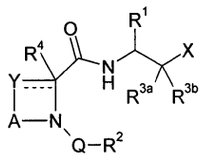
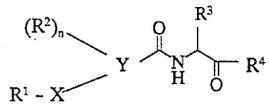
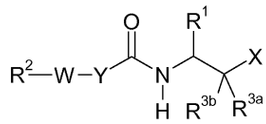
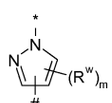
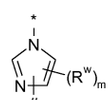
Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)
Nivel Inventivo (Art 18 D 486)
<u>Reivindicación 1</u>

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I) en donde ---- indica una unión simple o si R4 es ausente indica una unión doble; R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos; R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al atomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O; R4 está ausente o es H; A es C=O, S=O, S=O2; Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal; X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3; Y es CH2, CH2-CH2, CH2-CH2-CH2, N-RY#-CH2, N-RY#-CH2-CH2 o si R4 está ausente CH=CH-CH=.



(I)

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I) en donde ---- indica una unión simple o si R4 es ausente indica una unión doble	Amidas de la fórmula (I) que presentan actividad inhibidora de cisteínas proteasas tales como calpaína (Pág. 3, línea 41 a Pág. 4, línea 14)	Compuestos carboxamida de fórmula (I) inhibidores de calpaína útiles en el tratamiento de desórdenes asociados con alta actividad de calpaína (Pág. 1, líneas 5 a 9).

Características esenciales	D1	D2
	 (I)	
R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos	R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido	R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo
R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos	R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo;	R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo;
R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O	Son independientemente hidrógeno o junto al átomo de C al que están unidos son C=O	R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O
Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal	X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido	W es un radical W1, W2 o junto con R2 forma un radical biciclico o tricíclico (Pág. 4, línea 30 a Pág. 11, línea 10).  (W1)  (W2)
X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3	R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8 donde R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo	X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3
Y es CH2, CH2-CH2, CH2-CH2-CH2, N-RY#-CH2, N-RY#-CH2-CH2 o si R4 está ausente CH=CH-CH= ; A es C=O, S=O, S=O2	Y es piridina, pirimidina, pirazina, imidazol o tiazol sustituido por R2, donde R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil	Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry, donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención

definida en la reivindicación 1 porque divulga amidas de la fórmula (I) donde R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo; R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil; R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido; X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido; R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8; Y es piridina, pirimidina, pirazina, imidazol o tiazol; R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; R7 es H, alquilo C1-6; R8 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; n es 0, 1 o 2; m y o son 0, 1, 2, 3 o 4 (Pág. 4, línea 1 a Pág. 6, línea 19).

Por otra parte, el documento D2 enseña compuestos carboxamida de fórmula (I) donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O; X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3; Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los inhibidores de calpaína de D1 consiste en que los compuestos de la anterioridad D1 no enseñan un átomo de carbono o azufre sustituido por oxígeno (C=O, S=O, S=O2) en el anillo heteroaromático.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los inhibidores de calpaína de D2 consiste en que los compuestos de la anterioridad D2 no enseñan una unión simple o por un radical alquilo entre el radical R2 y el átomo de nitrógeno del anillo heteroaromático.

El efecto que logra el hecho de incorporar un grupo C=O, S=O, S=O2 en el anillo heteroaromático no es evidente a partir de la descripción de la invención, toda vez que los compuestos revelados en D1 y D2 presentan actividad biológica como inhibidores selectivos de calpaína.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1 empleando los grupos sustituyentes del anillo heteroaromático divulgados en D2 para obtener compuestos carboxamida con actividad como inhibidores selectivos de calpaína.

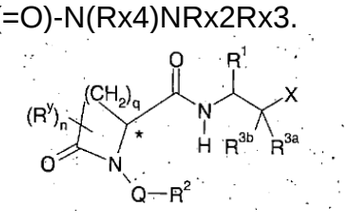
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un grupo OH equivalente a =O (en equilibrio ceto-enol) como sustituyente del anillo heteroaromático revelado en el documento D2 en los compuestos inhibidores de calpaina de fórmula (I) en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

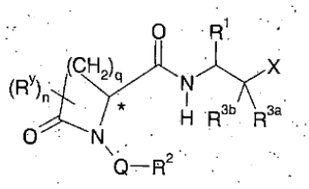
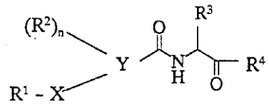
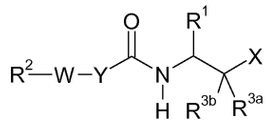
De la misma forma, las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no aportan características adicionales que hagan inventiva a los compuestos de la reivindicación 1.

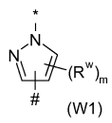
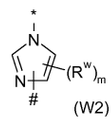
<u>Reivindicación 14</u>

La reivindicación 14 consiste en un compuesto de fórmula IA en donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos; R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al atomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O; R4 está ausente o es H; Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal; X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3.



(I-A)

Características esenciales	**D1**	**D2**
Compuesto de fórmula (IA) en donde 	Amidas de la fórmula (I) que presentan actividad inhibidora de cisteínas proteasas tales como calpaína (Pág. 3, línea 41 a Pág. 4, línea 14)  (I)	Compuestos carboxamida de fórmula (I) inhibidores de calpaína útiles en el tratamiento de desórdenes asociados con alta actividad de calpaína (Pág. 1, líneas 5 a 9). 
R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos	R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido	R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo
R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo	R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo;	R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo;

Características esenciales	**D1**	**D2**
opcionalmente sustituidos		
R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O	Son independientemente hidrógeno o junto al átomo de C al que están unidos son C=O	R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O
Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal	X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido	W es un radical W1, W2 o junto con R2 forma un radical biciclo o tricíclico (Pág. 4, línea 30 a Pág. 11, línea 10).  (W1)  (W2)
X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3	R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8 donde R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo	X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3
Donde q=3, para formar un radical piridina	Y es piridina sustituido por R2, donde R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil	Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry, donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 14 porque divulga amidas de la fórmula (I) donde R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo; R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil; R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido; X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido; R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8; Y es piridina; R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; n es 0, 1 o 2; m y o son 0, 1, 2, 3 o 4 (Pág. 4, línea 1 a Pág. 6, línea 19).

Por otra parte, el documento D2 enseña compuestos carboxamida de fórmula (I) donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O; X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-

alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3; Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y los inhibidores de calpaína de D1 consiste en que los compuestos de la anterioridad D1 no enseñan un átomo de carbono sustituido por oxígeno en el anillo de piridina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y los inhibidores de calpaína de D2 consiste en que los compuestos de la anterioridad D2 no enseñan una unión simple o por un radical alquilo entre el radical R2 y el átomo de nitrógeno del anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros.

El efecto que logra el hecho de incorporar un grupo C=O en el anillo heteroaromático no es evidente a partir de la descripción de la invención, toda vez que los compuestos revelados en D1 y D2 presentan actividad biológica como inhibidores selectivos de calpaína.

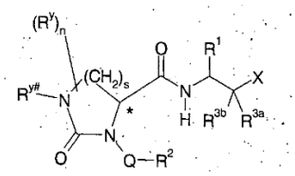
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1 empleando los grupos sustituyentes del anillo heteroaromático divulgados en D2 para obtener compuestos carboxamida con actividad como inhibidores selectivos de calpaína.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un grupo OH equivalente a =O (en equilibrio ceto-enol) como sustituyente del anillo heteroaromático revelado en el documento D2 en los compuestos inhibidores de calpaina de fórmula (I) en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

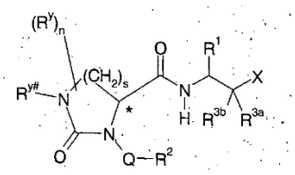
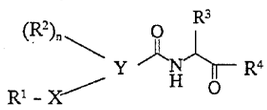
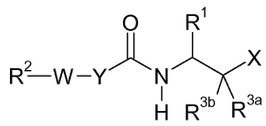
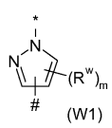
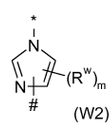
En conclusión, la reivindicación 14 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

<u>Reivindicación 16</u>

La reivindicación 16 consiste en un compuesto de fórmula IB en donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos; R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al atomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O; R4 está ausente o es H; Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal; X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3.



(I-B)

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (IB) en donde S es 1 o 2 	Amidas de la fórmula (I) que presentan actividad inhibidora de cisteínas proteasas tales como calpaína (Pág. 3, línea 41 a Pág. 4, línea 14)  (I)	Compuestos carboxamida de fórmula (I) inhibidores de calpaína útiles en el tratamiento de desórdenes asociados con alta actividad de calpaína (Pág. 1, líneas 5 a 9). 
R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos	R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido	R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo
R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos	R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo;	R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo;
R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O	Son independientemente hidrógeno o junto al átomo de C al que están unidos son C=O	R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O
Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal	X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido	W es un radical W1, W2 o junto con R2 forma un radical biciclico o tricíclico (Pág. 4, línea 30 a Pág. 11, línea 10).  (W1)  (W2)
X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3	R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8 donde R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo	X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3

Características esenciales	D1	D2
Donde s = 2 para formar un radical pirimidina	Y es pirimidina o imidazol sustituido por R2, donde R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil	Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry, donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 16 porque divulga amidas de la fórmula (I) donde R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo; R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil; R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido; X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido; R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8; Y es pirimidina o imidazol sustituido por R2, donde R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil; R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; n es 0, 1 o 2; m y o son 0, 1, 2, 3 o 4 (Pág. 4, línea 1 a Pág. 6, línea 19).

Por otra parte, el documento D2 enseña compuestos carboxamida de fórmula (I) donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O; X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3; Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 16 y los inhibidores de calpaína de D1 consiste en que los compuestos de la anterioridad D1 no enseñan un átomo de carbono sustituido por oxígeno en el anillo de pirimidina o imidazol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 16 y los inhibidores de calpaína de D2 consiste en que los compuestos de la anterioridad D2 no enseñan una unión simple o por un radical alquilo entre el radical R2 y el átomo de nitrógeno del anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros.

El efecto que logra el hecho de incorporar un oxígeno como sustituyente en el anillo heteroaromático no es evidente a partir de la descripción de la invención, toda vez que los compuestos revelados en D1 y D2 presentan actividad biológica como inhibidores selectivos de calpaína.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1 empleando los grupos sustituyentes del anillo heteroaromático divulgados en D2 para obtener compuestos carboxamida con actividad como inhibidores selectivos de calpaína.

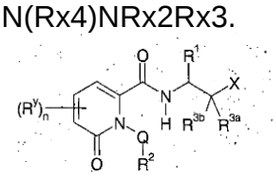
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un grupo OH equivalente a =O (en equilibrio ceto-enol) como sustituyente del anillo heteroaromático revelado en el documento D2 en los compuestos inhibidores de calpaina de fórmula (I) en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 16 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 16 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

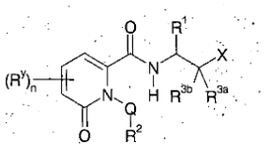
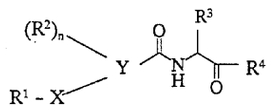
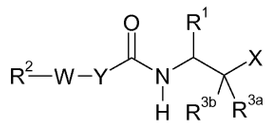
De la misma forma, la reivindicación dependiente 17 no aporta características adicionales que hagan inventivos a los compuestos de la reivindicación 16.

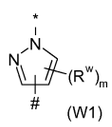
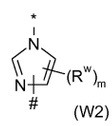
<u>Reivindicación 18</u>

La reivindicación 18 consiste en un compuesto de fórmula IC en donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos; R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al atomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O; R4 está ausente o es H; Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal; X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3.



(I-C)

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (IC) en donde 	Amidas de la fórmula (I) que presentan actividad inhibidora de cisteínas proteasas tales como calpaína (Pág. 3, línea 41 a Pág. 4, línea 14)  (I)	Compuestos carboxamida de fórmula (I) inhibidores de calpaína útiles en el tratamiento de desórdenes asociados con alta actividad de calpaína (Pág. 1, líneas 5 a 9). 
R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10	R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido	R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo,

Características esenciales	D1	D2
alquinilo, C3-7 cicloalquilo, C3-7 cicloalquilo-C1-4-alquilo, arilo, hetarilo, arilo-C1-6 alquilo, arilo-C2-6 alquenilo, hetarilo-C1-4 alquilo, hetarilo-C2-6 alquilo opcionalmente sustituidos		cicloalquilo
R2 es C3-7 cicloalquilo donde un CH2 puede ser reemplazado por O, NH, S, arilo o hetarilo opcionalmente sustituidos	R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo;	R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo;
R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O o C=NR3 o forman juntos S-Alk-S, O-Alk-S, O-alk-O	Son independientemente hidrógeno o junto al átomo de C al que están unidos son C=O	R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O
Q es una unión simple o Alk´-Z donde Z es O, S, S=O, S=O2 o NR4 y Alk´ es alquinilo lineal	X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo sustituido	W es un radical W1, W2 o junto con R2 forma un radical biciclico o tricíclico (Pág. 4, línea 30 a Pág. 11, línea 10).  (W1)  (W2)
X es H o C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3	R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8 donde R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo	X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3
	Y es piridina sustituido por R2, donde R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil	Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry, donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 18 porque divulga amidas de la fórmula (I) donde R1 es seleccionado de arilo o heteroarilo; R2 es un halógeno, alquilo, alquenilo, alquilfenil, alquenilfenil, fenil, NHCO-alquil, NHCO-fenil; R3 es C1-6 alquilo, cicloalquilo, indolil, piridil o naftilo sustituido; X es un enlace, (CH2)-m, (CH2)-m-O-(CH2)o, (CH2)o-S-(CH2)-m, (CH2)o-SO-(CH2)-m, (CH2)o-SO2-(CH2)-m, CH=CH, C≡C, CO-CH=CH, (CH2)o-CO-(CH2)-m, (CH2)o-NHCO-(CH2)-m, (CH2)o-CONH-(CH2)-m, (CH2)o-NHSO2-(CH2)-m, NH-CO-CH=CH, (CH2)o-SO2NH-(CH2)-m, CH=CH-CONH y fenilo

sustituido; R4 es H, COOR6, CO-Z donde Z es NR7R8; Y es piridina; R6 es H, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por fenilo; n es 0, 1 o 2; m y o son 0, 1, 2, 3 o 4 (Pág. 4, línea 1 a Pág. 6, línea 19).

Por otra parte, el documento D2 enseña compuestos carboxamida de fórmula (I) donde R1 es H, C1-10 alquilo, C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R2 es H, C1-10 alquilo, C1-10 alcoxi C2-10 alquenilo, C2-10 alquinilo, cicloalquilo; R3a y R3b son independientemente OH, C1-4 alcoxi o junto al átomo de C al que están unidos son C=O; X es H, C(=O)-O-Rx1, C(=O)NRx2Rx3, C(=O)NRx4(C1-6-alquilen)NRx2x3 o C(=O)-N(Rx4)NRx2Rx3; Y es un radical aromático o heteroaromático de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por Ry donde Ry es OH, SH, halógeno, NO2, NH2, CN, CF3, CHF2, CH2F, OCF3, OCHF2, COOH, OCH2COOH (Pág. 9, Líneas 14 a 42).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 18 y los inhibidores de calpaína de D1 consiste en que los compuestos de la anterioridad D1 no enseñan un átomo de carbono sustituido por oxígeno en el anillo de piridina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 18 y los inhibidores de calpaína de D2 consiste en que los compuestos de la anterioridad D2 no enseñan una unión simple o por un radical alquilo entre el radical R2 y el átomo de nitrógeno del anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros.

El efecto que logra el hecho de incorporar un grupo C=O en el anillo de piridina no es evidente a partir de la descripción de la invención, toda vez que los compuestos revelados en D1 y D2 presentan actividad biológica como inhibidores selectivos de calpaína.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1 empleando los grupos sustituyentes del anillo heteroaromático divulgados en D2 para obtener compuestos carboxamida con actividad como inhibidores selectivos de calpaína.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un grupo OH equivalente a =O (en equilibrio ceto-enol) como sustituyente del anillo heteroaromático revelado en el documento D2 en los compuestos inhibidores de calpaina de fórmula (I) del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 18 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 18 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

De la misma forma, las reivindicaciones dependientes 19 a 24 no aportan características adicionales que hagan inventivos a los compuestos de la reivindicación 18.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA2328438	1 a 14 y 16 a 24	Nivel inventivo
D2	WO2008080969	1 a 14 y 16 a 24	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 2014-02-18

Elaboró: John Fredy Hernandez MontaÑo
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez