



No. 11-181064- -00008-0000

Fecha: 2014-03-12 16:21:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 523 RESPUESTA Folios: 7

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín

María C. Munera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina De Ucheona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 11-181.064

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE FENIL-1,3-TIAZIN-2-AMINAS FUSIONADAS COMO INHIBIDORES DE BACE".

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2011/000211

RESPUESTA AL OFICIO No. 23106, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 050
DE FECHA 17 DE DICIEMBRE DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, , en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado 15 de mayo de 2012, del cual se eliminó la Reivindicación 10.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

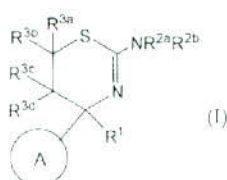
2. a- El Examinador argumenta que el título de la invención no comprende las características esenciales de los compuestos reclamados y sugiere realizar la corrección necesaria.

b- Con el fin de superar la anterior objeción, me permito modificar el título como sigue:

“DERIVADOS DE FENIL-1,3-TIAZIN-2-AMINAS FUSIONADAS, COMO INHIBIDORES DE BACE”

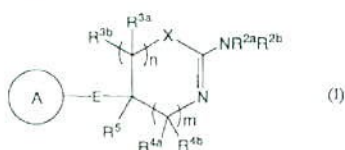
3. a- El Examinador argumenta que las patentes CA2683887 (D1) y EP1942105 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

D1 se considera como el documento más cercano a la presente invención ya que éste divulga derivados de aminodihidrotiazina con la siguiente fórmula:



que proporcionan actividad inhibitoria de la BACE-1, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o deposición de proteínas β amiloides. La diferencia entre D1 y la presente invención es el sustituyente A en D1, que se encuentra en una posición *orto* respecto al átomo de nitrógeno del núcleo tiazina, pero que no está ligado al carbono entre dos anillos fusionados.

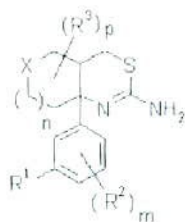
Con respecto a D2, el Examinador señala que dicho documento enseña derivados de aminodihidrotiazina como inhibidores de BACE-1 de fórmula:



La diferencia entre D2 y la presente invención es que D2 no incluye un grupo NHCOR_4 , pirimidil, piridinilo o fenil como un sustituyente del grupo A.

El Examinador concluye que cualquier persona versada en la materia hubiera estado motivada a modificar los compuestos de D1, agregando un anillo carbocíclico al grupo aminodihidrotiazina, como lo divulga D2, y así obtener los compuestos de la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las características esenciales de la presente invención según la fórmula I:



en donde X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0, 1, o 2; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$, pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo opcionalmente monosustituido con $-\text{alcoxi}-\text{C}_1-\text{C}_3$; R^2 es halógeno; R^3 es $-\text{alcoxi}-\text{C}_1-\text{C}_3$, hidroxilo o $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; y R^4 es fenilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, pirazinilo o tiazolilo.

ii) En este punto es preciso resaltar las características estructurales fundamentales del compuesto objeto de la presente solicitud en diferencia con lo revelado en los documentos D1 y D2, así:

- D1 enseña compuestos que constituyen un núcleo 4-heterociclo/carbociclo-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina, donde los sustituyentes $\text{R}^{3d}/\text{R}^{3c}$ **no pueden formar un anillo fusionado con los sustituyentes R^1/A** (posición orto del átomo de nitrógeno del núcleo 1,3-tiazin-2-amina). Por el contrario, el núcleo de los compuestos reivindicados siempre corresponde a un anillo fusionado, dependiendo de la definición de X y n en la fórmula I, seleccionado entre:
 - 4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo/hexahidrociclopenta[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 - 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-amina; ó
 - 4,4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-amina;

En otras palabras **D1 únicamente sugiere compuestos que comprendan un núcleo con un anillo no fusionado de tiazin-2-amina. De hecho, ninguno de los ejemplos de D1 enseña o sugiere compuestos con ciclos directamente fusionados al anillo tiazin-2-amina;**

- a lo sumo, D1 ilustra siete Ejemplos (137, 138, 139, 464, 465, 468 y 469) con un **sistema bicíclico directamente ligado al anillo tiazina, mas no fusionado.** Por lo tanto, los ejemplos de D1 no guían a la persona medianamente versada en la materia a producir los compuestos de la presente solicitud ya que no son estructuralmente semejantes;
- en relación con D2, éste enseña compuestos de fórmula I útiles como inhibidores de BACE-1, que comprenden un núcleo 4-carbociclo/heterociclo-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina;

- de manera similar a D1, los sustituyentes R^{4a}/R^{4b} de fórmula I **no pueden formar un anillo fusionado al anillo tiazin-2-amina cuando son unidos con los sustituyentes R^5 -E-anillo A, que es completamente diferente de las características estructurales** de los compuestos de la presente invención. D2 meramente sugiere compuestos que comprendan un anillo tiazin-2-amina, más no fusionado;
- de hecho, los compuestos de D2 más cercanos a la presente invención (Ejemplos 445 y 525) comprenden un **sistema bicíclico directamente unido al anillo tiazina a través de un enlace spiro, que corresponde a una estructura completamente diferente a la presente invención.** Como consecuencia, nada en D2 hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a producir los compuestos de la presente solicitud.

Adicionalmente a las diferencias estructurales entre los compuestos divulgados en D1 y D2, la presente invención evidencia resultados sorprendentes en los siguientes aspectos:

- La Tabla 48 ilustra valores de IC_{50} para los Ejemplos 1, 8, 25 y 32, mostrando las propiedades inhibitorias de los compuestos sobre la enzima BACE-1;
- La Tabla 49 ilustra valores de IC_{50} para los Ejemplos 1, 8, 25 y 32, mostrando la inhibición de BACE-1 in vitro en células endógenas nativas humanas;
- La Tabla 50 ilustra valores de IC_{50} para los Ejemplos 1, 8, 25 y 32, mostrando la inhibición de BACE-1 in vitro en células endógenas nativas murinas.

Con base en lo anterior, es posible concluir que además que D1 y D2 ni siquiera comparten el mismo núcleo estructural que los compuestos de la presente invención, de ninguna manera es derivable la actividad de los compuestos reivindicados con base en el arte previo citado. Claramente, ninguno de los documentos D1 o D2 independientemente o en combinación motivaría a la persona versada en la materia a modificar aquellos compuestos para producir derivados de tiazin-2-aminas con una expectativa razonable de mantener la actividad biológica deseada. De hecho, las enseñanzas de D1 y D2 necesariamente alejarían a la persona versada en la materia, ya que éstos no enseñan o siquiera sugieren la estructura específica común que se está reclamando, por lo tanto, D1 en combinación con D2 sesgaría al experto en la técnica para producir compuestos estructuralmente diferentes.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

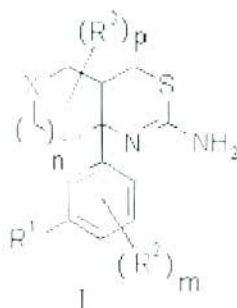
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXO: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la fórmula I:



caracterizado porque:

X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

n es 0 o 1;

m es 0, 1, o 2;

p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$;

R^1 es $-\text{NHCOR}_4$, pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halo o fenilo
opcionalmente monosustituido con $-\text{alcoxi C}_1\text{--C}_3$;

R^2 es halo;

R^3 es $-\text{alcoxi C}_1\text{--C}_3$, hidroxilo, o $-\text{O--CH}_2\text{--O--CH}_3$; y

R^4 es fenilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo
opcionalmente sustituido con halo, pirazinilo o tiazolilo;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$ o pirimidinilo; R^2 es fluoro; R^3 es $-\text{alcoxi C}_1\text{--C}_3$ o hidroxilo; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, o pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

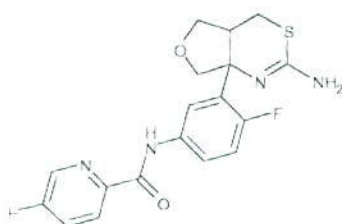
3. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$; R^2 es fluoro; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque X es $-\text{O}-$; n es 0; m es 1; p es 0; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$; R^2 es halo; R^4 es piridinilo sustituido con halo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque R^2 es flúoro, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

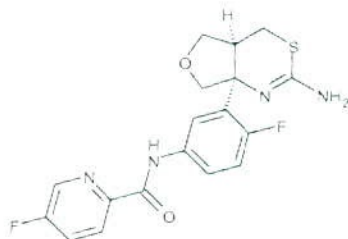
6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto posee una configuración *cis* en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto *N*-(3-((4a,7a)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenilo)-5-fluoropicolinamida:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto es *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenilo)-5-fluoropicolinamida:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
