

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-032254- -00010-0000

Fecha: 2010-09-07 17:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.032.254
Asunto : Solicitud de patente para **ACETIL 2-HIDROXI-1,3-DIAMINOALCANOS**
Solicitante : **ELAN PHARMACEUTICALS, INC Y PHARMACIA & UPJOHN LLC**
Fecha de Solicitud: 08 de abril de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **5528** notificado por fijación en lista del 30 de abril de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 28 de julio de 2010 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **5528**.

3. Mediante oficio No. **5511** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Reivindicaciones

De manera resumida su Despacho expone lo siguiente:

- Reivindicación 1: el radical R1 no se encuentra definido. Cuando R2 y R3 forman un carbociclo se encuentra que este puede estar sustituido por un grupo NR9, sin embargo el grupo correcto sería NR7. En la definición para R20 y R22 se encuentran términos que no están traducidos de manera correcta. El radical R50 se define, sin embargo dicho radical no se encuentra desglosado como

ABOGADOS

sustituyente de algún grupo. Se recomienda eliminar la palabra inclusive en la definición de R2 y R3 y en las reivindicaciones 3 y 4.

- Reivindicación 14: Se encuentran errores de transcripción. Los compuestos 7 y 8 no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1.
- Reivindicación 15: Se nombra el grupo X, que no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1. Se sugiere redactar de la siguiente manera "en donde Z, R1, R2, R3, R15, Ra, Rb, Rc y Rd son definidos en la reivindicación 1".

2.2 Novedad

De acuerdo con el Examinador el documento D1: CO 04-042905 y titulado: DERIVADOS DE N.N' SUSTITUIDOS DE 1,3 DIAMINO-2-HIDROXIPROPANO ya divulga compuestos específicos (2333,2334,2339-2341). Por lo tanto, dicho documento afecta la novedad de la presente solicitud.

3.1 Nivel inventivo

Se objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, en vista de las enseñanzas del documento D2: WO 0202512 "COMPOUNDS TO TREAT ALZHEIMER'S DISEASES".

El Examinador afirma que la solicitud se diferencia de D2 en que el grupo amino se encuentra sustituido por un grupo 2,2,dioxo 1H-isotiocrometilo y que además dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en la solicitud. Por lo tanto, afirma el Examinador que los compuestos reclamados están sugeridos dentro de la definición de la fórmula Markush de las reivindicaciones 1 a 11 de D2, no es posible reconocer un nivel inventivo a la presente solicitud.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Así, siguiendo las observaciones del Examinador la reivindicación 1 ha sido modificada de la siguiente manera:

- La definición de R1 ha sido incluida en la reivindicación 1, en donde se define R50.
- Así como también se ha cambiado en la definición de R2 y R3 la referencia al grupo NR9 por el grupo NR7.
- Adicionalmente, se ha hecho la traducción correcta de los términos en la definición de los radicales R21 y R22.
- Finalmente, se ha eliminado el término inclusive.

Adicionalmente, con el fin de diferenciar mejor la presente solicitud del arte previo se ha limitado la definición de Z en la reivindicación 1.

La reivindicación 14 ha sido modificada con el fin de corregir los errores de transcripción. Adicionalmente, los compuestos 16 y 17 de dicha reivindicación no han sido incluidos en el nuevo pliego reivindicatorio.

La reivindicación 15 ha sido redactada nuevamente de acuerdo con las observaciones hechas por el Examinador.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de que en el nuevo pliego reivindicatorio no se incluyó materia inicialmente reivindicada, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio que consideramos, cumple con las disposiciones de la

Decisión 486 y permite además, superar las objeciones formuladas por el Examinador.

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la solicitud

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

A este respecto, solicitamos atentamente tener en cuenta la modificación introducida a la reivindicación 1, de manera que la definición del radical Z ha sido limitada y por lo tanto, los compuestos revelados en D1 no coinciden con los de la presente solicitud. En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud son nuevos frente al estado del arte.

De acuerdo con lo anterior, solicitamos amablemente al Examinador que reconsidere y tenga por superada la objeción de novedad formulada, por cuanto la anterioridad citada no revela todas las características técnicas de la estructura reivindicada y consecuentemente no puede ser considerado una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud.

3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

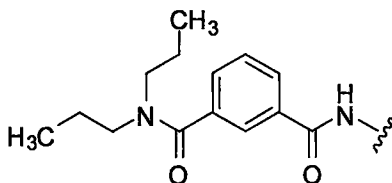
En concordancia con el artículo 18 de la Decisión 486, se establece que una solicitud es inventiva cuando la solución técnica no resulta obvia a partir de las enseñanzas contenidas en el arte previo.

El Examinador ha citado un documento el cual considera afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, es decir, que una persona medianamente versada en la materia podría derivar de manera obvia la solución técnica aquí reivindicada, en vista de enseñanzas o sugerencias contenidas en dichos documentos.

De otro lado, el Examinador considera que la diferencia que existe entre los compuestos de la presente solicitud y los de la anterioridad D2, no parece conceder un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a la actividad inhibitoria sobre la secretasa beta.

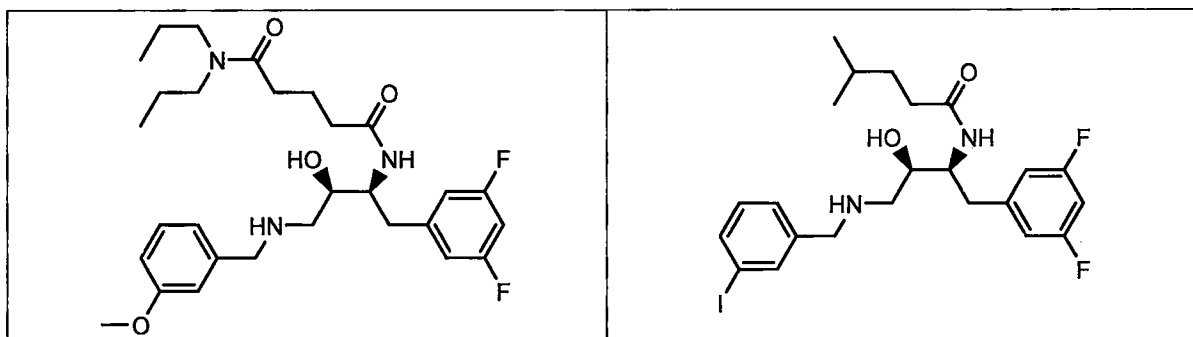
En vista de lo anterior y de manera respetuosa manifestamos que nos apartamos de la opinión del Examinador cuando afirma que la presente invención no es inventiva a la luz de las enseñanzas de D2.

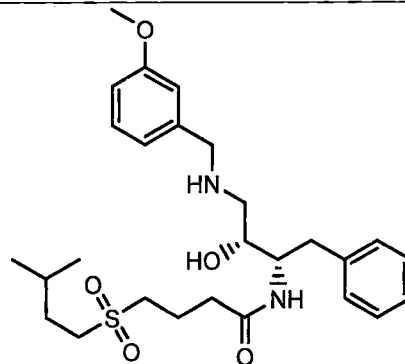
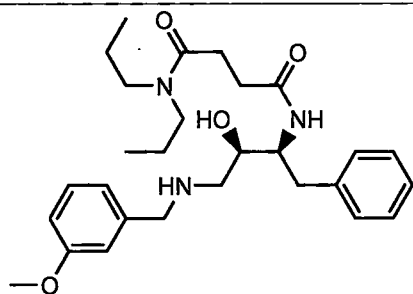
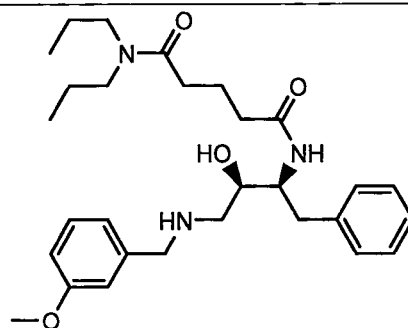
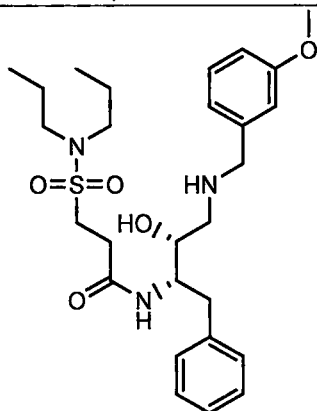
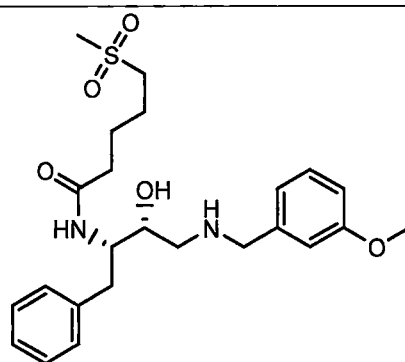
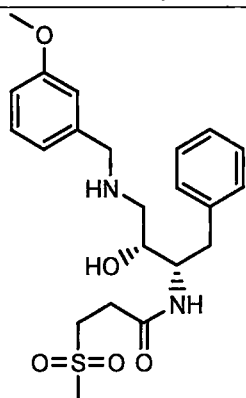
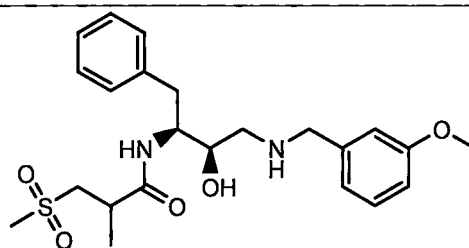
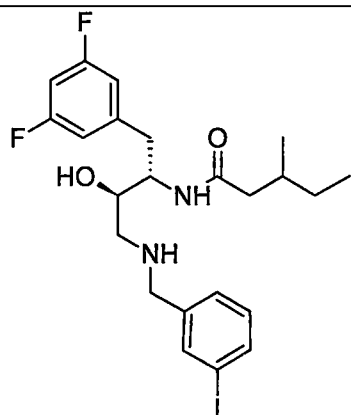
De esta manera, en vista de los contenidos de D2, deseamos poner de presente que la invención reivindicada se relaciona con compuestos que tienen un grupo amida basado en isoftalamida con la siguiente formula general:

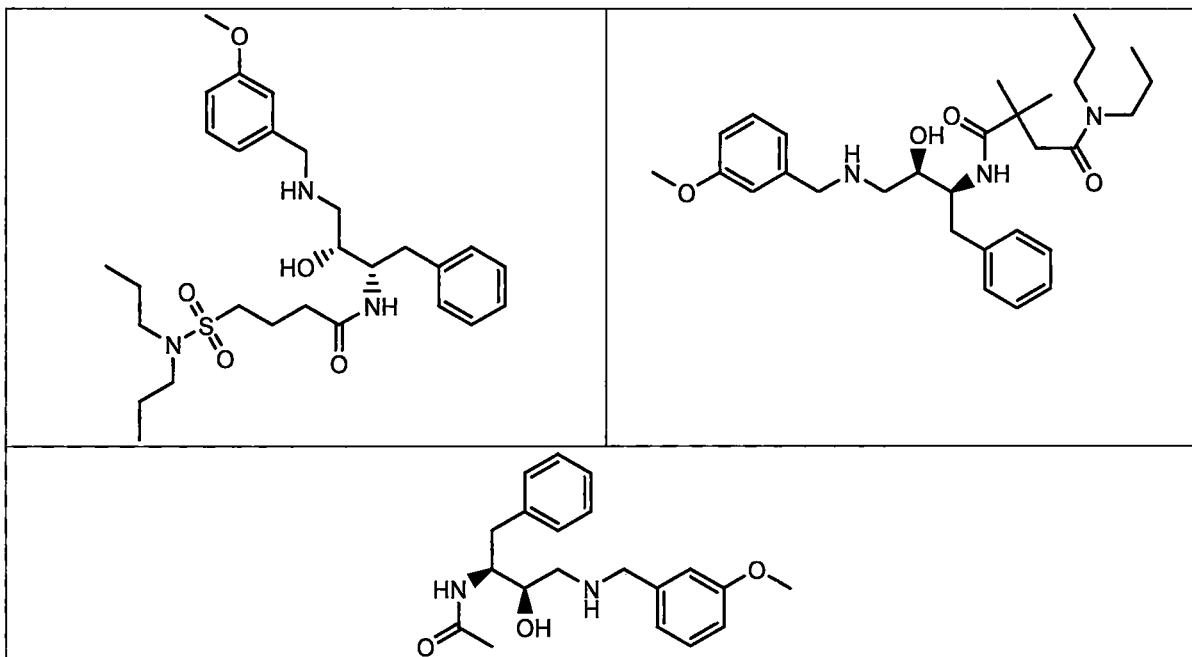


Por el contrario y de acuerdo con las reivindicaciones modificadas, los compuestos de la presente solicitud abarcan solamente alquil amidas en donde la porción alquil esta opcionalmente sustituida por 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, C₁-C₄ alcoxi, CF₃, OCF₃, NO₂, CN y NR₅R₆. En consecuencia, y contrario a lo afirmado por el Examinador, los compuestos revelados en la presente solicitud difieren en gran medida de los compuestos de D2.

Adicionalmente, después de revisar los compuestos denominados específicamente en la anterioridad D2, se encontraron los siguientes compuestos no cíclicos de amida:







Es de notar que dichos compuestos de D2 contienen porciones de alquil amidas que a su vez son abarcadas en las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud, sin embargo ninguno de los anteriores compuestos contiene aminas de isotiocromenilo como las reveladas en la presente invención. Aún más, contrario a lo afirmado por el Examinador, deseamos poner de presente que la anterioridad D2 no revela ni sugiere el uso de aminas de isotiocromenilo.

Adicionalmente, deseamos poner de presente que la actividad biológica de los compuestos de la presente solicitud fue tanto sorprendente como inesperada debido a que se creía que las grandes amidas eran necesarias para la inhibición de β -secretasa (BACE). A este respecto, cabe aclarar que no todos los grupos amina son inhibidores BACE, cuando son combinados con alquil amidas. De este modo, se requirió de un gran esfuerzo para determinar cuales aminas no necesitaban la presencia de un grupo amida grande para presentar actividad inhibitoria de la β -secretasa. Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando que encontrar que las aminas de tiocromenilo y las alquil amidas inhibían la beta-secretasa, corresponde a un efecto inesperado y ventajoso sobre los compuestos conocidos en el estado del arte.

Además, es importante tener en cuenta que los compuestos reivindicados en la presente solicitud presentan como ventaja, que al tener grupos amida más pequeños, se van a tener compuestos con pesos moleculares mas bajos. Lo anterior, es beneficioso porque lleva a eflujo reducido de

ABOGADOS

glicoproteína P (Pgp), lo cual corresponde a una característica muy importante cuando se trata de drogas para el sistema nervioso central (SNC).

En consecuencia, no es posible afirmar que los compuestos reclamados se encuentran sugeridos dentro del documento citado D2. En consecuencia, la persona versada en la materia no puede resolver el problema de la obtención de compuestos con bajo peso molecular capaces de inhibir la secretasa beta siguiendo las enseñanzas del documento citado, otorgándole nivel inventivo a la presente solicitud.

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos anteriores, los cuales consideramos demuestran de manera suficiente que la presente solicitud es tanto novedosa como inventiva sobre el arte previo de manera que las objeciones formuladas a este respecto se ven superadas.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

4. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señora Directora,

Luz Clemencia Sobres
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

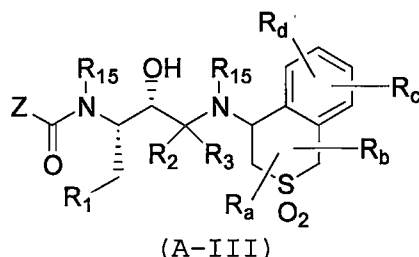
1	SOLICITUD DE:	
	☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: ELAN PHARMACEUTICALS, INC y PHARMACIA & UPJOHN LLC Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 800 Gateway Blvd., South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América y 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49007, Estados Unidos de América, Respectivamente Domicilio: San Francisco, California, Estados Unidos de América y Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos de América, Respectivamente Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>05.032.254</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	

851 831

6	Comprobante de pago No. _____	Fecha: _____
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: <u>Luz Clemencia De Paez</u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	
DVF		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula A-III:



o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, donde R_a y R_b se seleccionan independientemente a partir de H, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, F, $C\equiv N$, OH; o

R_a y R_b y el carbono con el que se ligan forman un ciclo espiral C_3-C_7 ;

R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de C_1-C_6 alquilo opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de C_1-C_3 alquilo, halógeno, OH, SH, $C\equiv N$, CF_3 , C_1-C_3 alcoxi y $-NR_5R_6$; H; hidroxi; halógeno; C_2-C_6 alqueno o C_2-C_6 alquino, donde el grupo de alqueno o alquino se reemplaza opcionalmente por C_1-C_4 alquilo, halógeno, hidroxi, SH, ciano, CF_3 , C_1-C_4 alcoxi o NR_5R_6 ;

R_1 es fenil, fenil alquilo C_1-C_6 alkyl, naftil, or naftil alquilo C_1-C_6 , en donde el grupo fenilo o naftilo se reemplaza opcionalmente por 1, 2, 3, 4, or 5 grupos R_{50} ;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente a partir de H; C_1-C_6 alquilo opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 sustitutos que se seleccionan independientemente a partir de C_1-C_4 alquilo, halógeno, $-CF_3$ y C_1-C_4 alcoxi; C_2-C_6 alqueno; y C_2-C_6 alquino; o

R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono; o

R_2 , R_3 y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono, donde un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ o $-NR_7-$;

R_5 y R_6 son independientemente H o C_1-C_6 alquilo; o

R_5 y R_6 y el nitrógeno al que están ligados forman en cada aparición un anillo de heterocicloalquilo de 5 ó 6 componentes;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente a partir de H; C_1-C_4 alquilo opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos que se seleccionan independientemente a partir de OH, NH_2 , y halógeno; (C_3-C_7) cicloalquilo; $-(C_1-C_4$ alquilo)-O- $(C_1-C_4$ alquilo), C_2-C_4 alqueno y C_2-C_4 alquino;

R₉ es H, -C₁-C₄ alquilo opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados a partir de -OH, -NH₂ y halógeno; -C₂-C₄ alquenilo; o -C₂-C₄ alquinilo;

R₁₅ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, o C₁-C₆ alquilo;

R₂₁ y R₂₂ son iguales o diferentes y se seleccionan a partir de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente reemplazado por un sustituto seleccionado a partir de OH y -NH₂; alquilo C₁-C₆ reemplazado opcionalmente por entre uno, dos o tres grupos que son independientemente -F, -Cl, -Br o -I; cicloalquilo C₃-C₇; -(alquilo C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₇); -(alquilo C₁-C₆)-O-(C₁-C₃ alquilo); alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; una cadena alquilo C₁-C₆ con un enlace doble y uno triple; arilo; y heteroarilo;

en cada aparición R₅₀ se selecciona independientemente a partir de halógeno, OH, SH, -NR₇R₈, -SO₂-(C₁-C₄ alquilo), C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ alcoxi o C₃-C₈ cicloalquilo;

donde los grupos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo son opcionalmente reemplazados por 1, 2 ó 3 sustitutos independientemente seleccionados a partir de C₁-C₄ alquilo, halógeno, OH, SH, -NR₅R₆, CN, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ haloalcoxi, fenilo, NR₇R₈ y C₁-C₄ alcoxi;

Z es C₁-C₆ alquilo opcionalmente reemplazado por 1 ó 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, C₁-C₄ alcoxi, CF₃, OCF₃, NO₂, CN y NR₅R₆;

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R₂, R₃ y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono, donde un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de -O-, -S-, -SO₂- o -NR₇-.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R₂, R₃ y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de tres a seis átomos de carbono.

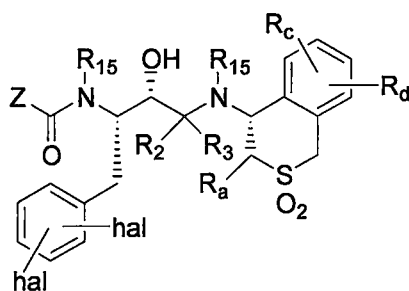
4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R₂, R₃ y el carbono al que están ligados forman un carbociclo de dos a cinco átomos de carbono, un grupo seleccionado a partir de -O-, -S-, -SO₂- o -NR₇-.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R₂ y R₃ se seleccionan independientemente a partir de H; C₁-C₆ alquilo opcionalmente reemplazado por 1, 2 ó 3 sustitutos que se seleccionan independientemente a partir de C₁-C₄ alquilo, halógeno, -CF₃ y C₁-C₄ alcoxi; C₂-C₆ alquenilo; y C₂-C₆ alquinilo.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente a partir de H, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, F, C≡N, OH; o

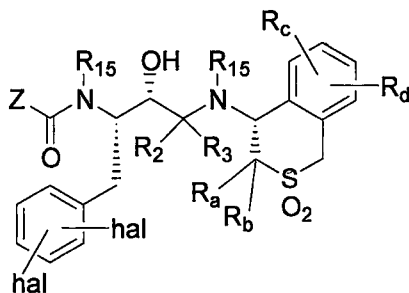
R_a y R_b y el carbono con el que se ligan forman un ciclo espiral C₃-C₇; y

R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de C₁-C₆ alquilo opcionalmente reemplazado por uno, dos o tres sustitutos seleccionados a partir de C₁-C₃ alquilo, halógeno, OH, SH,



(A-VII).

13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 e la fórmula A-VIII



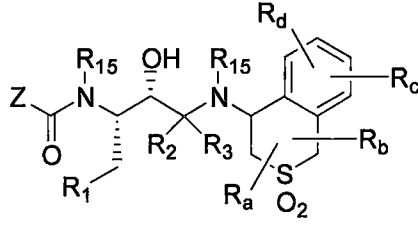
(A-VIII).

14. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, el cuál es

- N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[[(4R)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino]propil)acetamida;
 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[[(4S)-6-isopropil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il]amino]propil)acetamida;
 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;
 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;
 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-metilamino-acetamida;
 2-Amino-N-[1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-acetamida;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-metil-butiramida;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propionamida;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-propionamida;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-3-hidroxi-butiramida;
 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-fenil-acetamida;
 {[1-(3,5-Difluoro-bencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]carbamil}-metil}-metil-carbamato terc-butilo;
 N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-metil-2-metilamino-propionamida;
 N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil)acetamida;

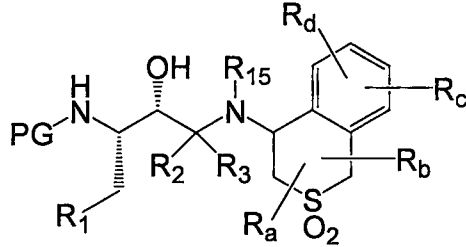
N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(6-etil-3-metil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-4-il)amino]-2-hidroxipropil]acetamida; N-[1-(3,5-Difluoro-bencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-2-(1H-imidazol-4-il)-acetamida; ó N-[1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-etil-2,2-dioxo-2λ⁶-isotiocroman-4-ilamino)-2-hidroxi-propil]-propionamida; ó una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Un método para preparar un compuesto de la fórmula A-III



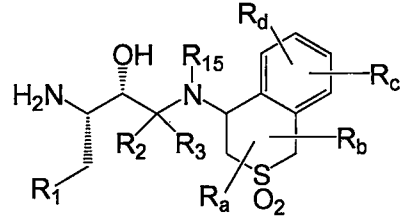
(A-III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en dónde Z, R₁, R₂, R₃, R₁₅, R_a, R_b, R_c y R_d son definidos en la reivindicación 1 que comprende los pasos de:
preparación de los intermedios de fórmula (1)



PG está protegiendo al grupo

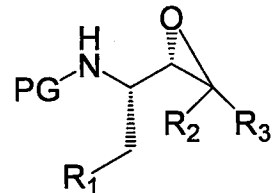
(1);
desprotección los intermedios de fórmula (1) a ceder los intermedios de fórmula (2)



(2); y

acoplamiento con el grupo Z.

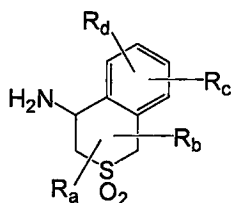
16. El método de la reivindicación 15, mas que comprende los pasos de:
preparación de los intermedios de fórmula (1) mediante la apertura de un protegidas epóxido de fórmula (3)



PG está protegiendo al grupo

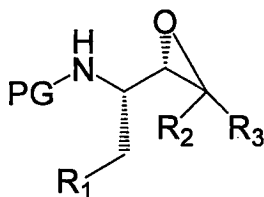
(3)

por un opcionalmente sustituido amino de fórmula (4)



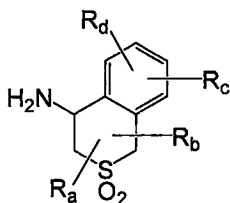
(4)
a ceder los compuesto de la fórmula (A-III) en dónde R_{15} es H.

17. El método de la reivindicación 15, mas que comprende los pasos de:
preparación de los intermedios de fórmula (1) mediante la apertura de un protegidas epóxido de fórmula (3)

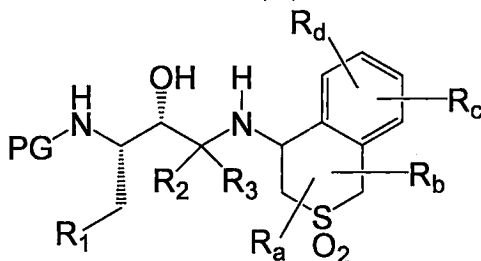


PG está protegiendo al grupo

(3)
por un opcionalmente sustituido amino de fórmula (4)



(4)
a ceder los intermedios de fórmula (5);



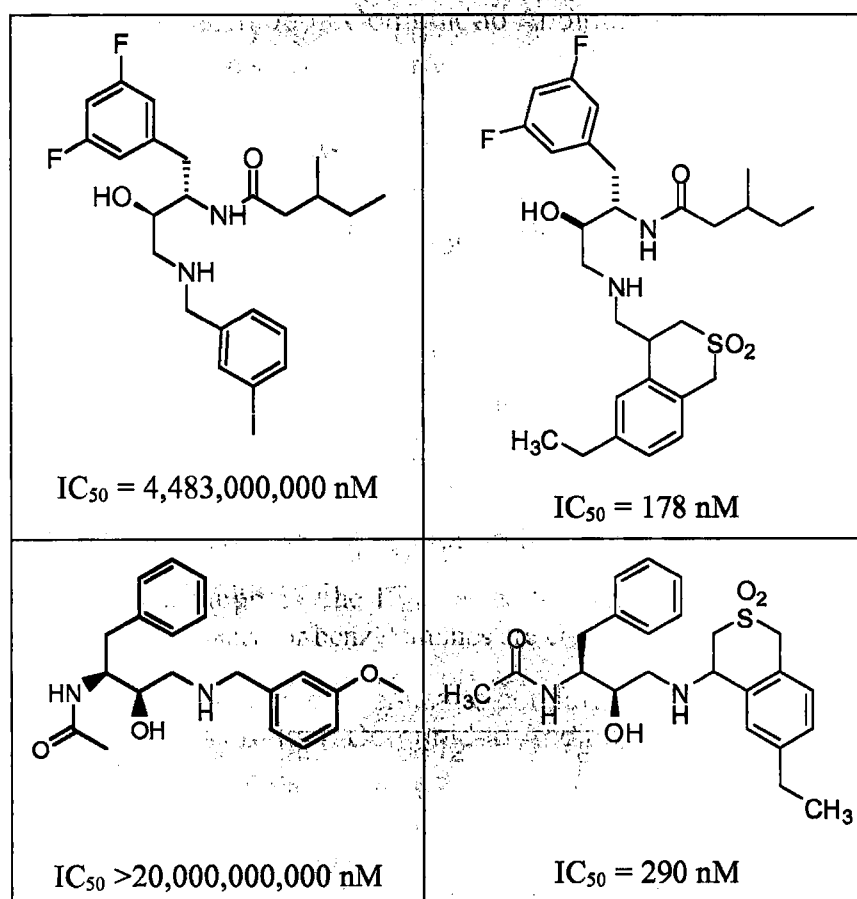
PG está protegiendo al grupo

(5)
alquilacione de los intermedios de fórmula (5) a ceder los compuesto de la fórmula (A-III).

18. El método de la reivindicación 15, en dónde R_a , R_b , R_c , and R_d son H.



For comparison purposes, the IC_{50} values for compounds with the same amide group but either thiochromanyl or benzyl amines are compared immediately below.



Clearly, the thiochromanyl compounds have significantly better IC_{50} values. This is not taught or suggested in the cited references.

Second, the utility and biological activity of the alkyl amides was surprising and unexpected because it was believed that large amides were necessary for BACE inhibition. It should be noted that not all amine groups, when combined with the alkyl amides, inhibit BACE. Thus, it took significant effort to determine which amines do not require the presence of a large amide group in order to inhibit BACE. When the inventors determined that the isothiochromanyl amine and alkyl amide compounds inhibit BACE, it was surprising and unexpected.

Additionally, an advantage of the smaller amide groups is that they lead to a lower molecular weight compound. This is beneficial because it leads to reduced pgp efflux, which is important for central nervous system (CNS) drugs. In light of the above, we submit that the claims are inventive.

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

Radicación No. 05 032254

**Clasificación Internacional (IPC): C07D215/38; C07D311/04; C07D335/04;
C07C233/05; A61K31/35; A61K31/38; A61K31/16.**

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 274 a 671 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 672 a 690 (como se radicó inicialmente)
Folios: 784 a 793 Primera Modificación
Folios: 832 a 837 Segunda Modificación.

Prioridad: Folio 2 (10-09-2002, US 60/409.453).
(05-03-2003, US 60/452.231).
(01-08-2003, US 60/491.757).

Respuesta del solicitante Folios : 775 a 782 . Primera respuesta.
Folios : 822 a 831 . Segunda respuesta.

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: ACETIL 2-HIDROXI-1,3 DIAMINOALCANOS.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de compuestos derivados de acetil 2-hidroxi-1,3
diaminoalcanos.

Reivindicaciones 1-6 , 14: Un Compuesto de fórmula A-III.

Reivindicaciones 7-9 : Un compuesto de fórmula A-IV .

Reivindicación 10 : Un compuesto de fórmula A-V.

Reivindicación 11 : Un compuesto de fórmula A-VI .

Reivindicación 12 : Un compuesto de fórmula A-VII.

Reivindicación 13: Un compuesto de fórmula A-VIII.

Reivindicación 15-18 : Un método para preparar un compuesto de fórmula A-III.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos capaces de inhibir la secretasa beta , útiles en el tratamiento de Alzheimer.

Expediente 2005 032254. Concesión.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de acetil 2-hidroxi-1,3 diaminoalcanos y sus métodos de preparación.

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción de los folios 274 a 671 cumple con el requisito de claridad o comprensión.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción.

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837 cumple con el requisito de unidad de invención.

No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837 sí es una invención.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837 sí es patentable.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837 sí es una invención.

Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 10-09-2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior: No se encontró documento alguno que afecte la patentabilidad del objeto de la presente solicitud del folio 837.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1 a 18 se refieren a compuestos derivados de acetil 2-hidroxi-1,3 diaminoalcanos y a su método de preparación, los cuales son inhibidores de la secretasa beta.

Los compuestos actualmente reclamados se diferencian con respecto al estado de la técnica, en que el grupo amino se encuentra sustituido por un grupo 2,2, requisito de novedad .

Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 18 se refieren a compuestos derivados de acetil 2-hidroxi-1,3 diaminoalcanos y a su método de preparación, los cuales son inhibidores de la secretasa beta.

Los compuestos de la presente invención en comparación con los compuestos del estado de la técnica demuestran tener una mayor actividad inhibitoria de la secretasa beta: (178 nM y 290 nM) versus (4,483,000,000nM y > 20,000,000,000 nM, Ver folio 838), lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para una persona medianamente versada en la materia.

Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 832 a 837, sí tiene Aplicación Industrial.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 822 a 831 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 811 a 817, en donde se restringe el radical Z a alquilo reestableciéndole la novedad, se corrigen las deficiencias de claridad y se demuestra el nivel inventivo de la solicitud junto con los datos aportados en fase internacional (Folio 838).

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 18 (folios: 832 a 837).

Con base en las reivindicaciones 1-18, este Despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: "Compuestos derivados de N-{3-[(2,2-dioxido-3,4-dihidro-1H-isotiochromen-4-il)amino]-2-hidroxiopropil}alquilamida y métodos para prepararlos, como inhibidores de la secretasa beta"

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 66	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
-----------------------------------	---

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 004916
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 1241

Rad. PCT/ 05-32254

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 08 de abril de 2005 con el N° 05032254-00000000, la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Elan Pharmaceuticals, Inc y Pharmacia & Upjohn Llc, presentó la solicitud de patente de invención titulada "ACETIL 2-HYDROXI-1,3 DIAMINOALCANOS", correspondiente a la solicitud internacional PCT/US 2003/028503 de fecha 10 de septiembre de 2003, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 573 del 28 de febrero de 2007, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 05528 y notificado por fijación en lista el 30 de abril de 2010 se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 811 a 817 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 05-032254-00010-0000 del 07 de septiembre de 2010, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 18 (Fls. 832 a 837) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "[l]os países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 04916
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICACIÓN No. 1241

Rad. PCT/ 05-32254

industrial."

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 18 contenidas en los folios 832 a 837, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE N-{3-[(2,2-DIOXIDO -3,4- DIHIDRO - 1H – ISOTIOCHROMEN -4-IL) AMINO]-2-HIDROXIPROPIL} ALQUILAMIDA Y MÉTODOS PARA PREPARARLOS, COMO INHIBIDORES DE LA SECRETASA BETA".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

" COMPUESTOS DERIVADOS DE N-{3-[(2,2-DIOXIDO-3,4-DIHIDRO-1H-ISOTIOCHROMEN-4-IL)AMINO]-2-HIDROXIPROPIL}ALQUILAMIDA Y MÉTODOS PARA PREPARARLOS, COMO INHIBIDORES DE LA SECRETASA BETA "

Clasificación IPC: C 07 D 215/38, 311/04, 335/04; A 61 K 31/35, 31/38, 31/16.

Reivindicaciones: 1 a 18 **Folios:** 832 a 837.

Titular: ELAN PHARMACEUTICALS, INC Y PHARMACIA & UPJOHN LLC.

Domicilio: San Francisco, California y Kalamazzo, Michigan, Estados Unidos de América.

Inventores: Michel Maillard, Eric T. Baldwin, James T. Beck, Robert Hughes, John Varghese, Shon R. Pulley y Ruth Terbrink

Prioridad N°: 60/409,453	Fecha: 10 de septiembre de 2002	País: US.
60/452,231	05 de marzo de 2003	US.
60/491,757	01 de agosto de 2003	US.

Solicitud Internacional N°: PCT/US 2003/028503 **Fecha:** 10 de Sep. de 2003.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 04916
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 1241

Rad. PCT/ 05-32254

Vigente desde: 10 de septiembre de 2003 **Hasta:** 10 de septiembre de 2023.

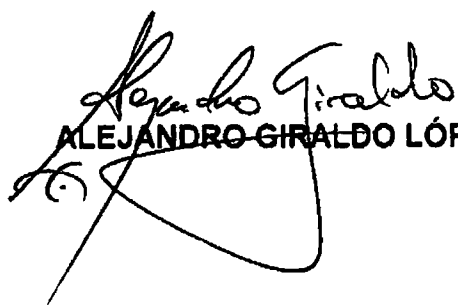
ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Elan Pharmaceuticals, Inc y Pharmacia & Upjohn Llc, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


ALEJANDRO GIRALDO LÓPEZ

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá D.C.

202021

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Elan Pharmaceuticals, INC
San Francisco, California, Estados Unidos de America
Pharmacia & Upjohn LLC
Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos de America

A la Creación denominada:

"Compuestos derivados de
 $n-\{3-[(2,2\text{-dioxido-}3,4\text{-dihidro-}1h\text{-isotiochromen-}4\text{-il)amino}]-2\text{-hidroxipropil}\}$ alquilamida

Inventor(es):

Michel Maillard, Eric T. Baldwin, James T. Beck, John D'arghese, Cullery
Phon B.

Certificado No. 1241

Solicitud Internacional No.: PCT/US2003/028503

Clasificación Internacional: A61K 31/16

de Patentes A61K 31/35

C7D 215/38

18 Reivindicaciones

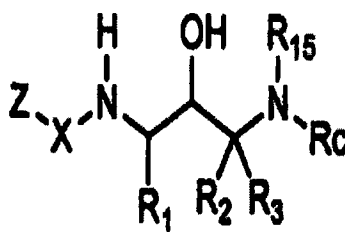
Vigente Desde: 10/09/2003

Hasta: 10/09/2023

Prioridad No.: US 60/409.453 10/09/2002

US 60/452.231 05/03/2003

US 60/491.757 01/08/2003



(I)

Que la solicitud de Patente de Invención No. 5 32254 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 4916 de 31/01/2011, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio