

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-56873- -7	FECHA: 2013-06-13 18:19:40
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 12-56873- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 10478
 Folios: 5

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/US2010/051553				
Fecha de Presentación Internacional	06/10/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N°12-056873-00000-0000	Abril 4 de 2012
Reivindicaciones	Radicado N°12-056873-00000-0000	Abril 4 de 2012
	Radicado N°12-056873-00002-0000	Junio 15 de 2012
Prioridad:	US 61/249,685	Octubre 8 de 2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta 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 Capítulo Primero del Título 10 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

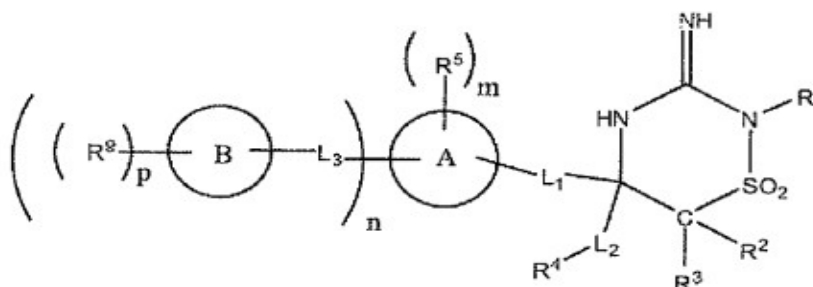
más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Las reivindicaciones 11 a 16 del radicado N°12-056873-00002-0000 se aceptan para ser estudiadas, porque se registra el pago de estas reivindicaciones adicionales, de acuerdo con el recibo presente en el radicado N°12-067324-00002-0000.

Título de la solicitud: "Compuestos de dióxido de iminotiadiazina como inhibidores de BACE, composiciones y su uso"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos alternativos inhibidores de BACE para el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de iminotiadiazina, como componentes inhibidores de BACE para el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/54.

4. De la Solicitud de la Patente

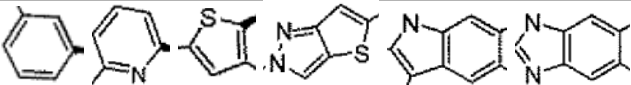
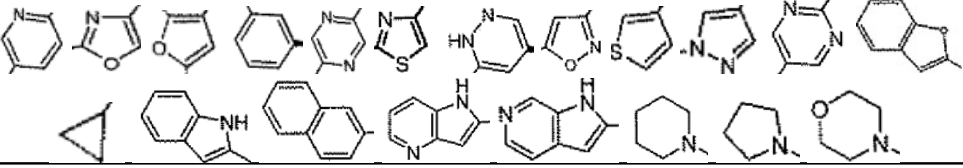
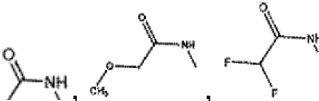
Título

El título de la presente solicitud se considera muy ambiguo, porque al mencionarlos como compuestos derivados de iminotiadiazina, se incluyen muchos compuestos que no hacen parte del objeto de esta invención. Se observa que los compuestos de la presente invención son derivados de 1, 1 – dioxo – 2, 5 – dimetil – 3 – iminotiadiazina. Se solicita modificar el título de tal manera que este describa mas específica y detalladamente el objeto de la presente invención

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicaciones 1 y 4 no son concisas, porque los sustituyentes planteados para la fórmula I están definidos en términos muy generales e indefinidos (alquil, haloalquil, heteroalquil, alquénil, alquínil, O-alquil, alquil-O, NH-alquil, Nh-haloalquil, heterohaloalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterocicloalquil, heterocicloalquilalquil, arilo, heteroarilo, entre muchos mas), también divulga sustituyentes no evidentes dentro de la fórmula general I y que son sustituyentes de los sustituyentes principales (R6, R7, R8, R10), los cuales, al igual que los sustituyentes principales, están definidos de manera muy amplia; de tal manera que a partir de estos sustituyentes indefinidos, se obtiene una cantidad infinita de compuestos posibles, donde la complejidad de la solicitud aumenta de forma considerable y por lo tanto, no es posible establecer un alcance certero de lo que se desea proteger en la invención. Se solicita realizar una restricción más

detallada y específica (alquil es metil, etil, tercbutil; cicloalquil es ciclopropil, ciclobutil, ciclononil; arilo es fenil, naftil, indenil, antranil, fenantrenil; haloalquil es fluorometil, dicloroisopropil, 3,4,5,7-tetrabromodecil; así sucesivamente con los demás sustituyentes), de tal manera que a partir de estos sustituyentes se obtengan los compuestos sintetizados, probados y que representan la solución al problema técnico objetivo de esta invención. Es cierto que el inventor está en su total derecho de proteger su invención en la extensión que este lo decida, sin embargo, el artículo 30 de la Decisión 486 establece que las reivindicaciones que protegen una invención deben ser claras, concisas y debidamente soportadas en el capítulo descriptivo. Se sugiere realizar dicha restricción de acuerdo con los ejemplos del capítulo descriptivo y se ilustran en la siguiente tabla:

Sustituyente	Soportado en la descripción
A	
B	
L ₁	Enlace, -OCH ₂ -, CONH, NHCO,
L ₂	Enlace,
L ₃	 , -CH(CF ₃)NH-, -NH-, -S-, -O-,
R ¹	CH ₃ , CD ₃ , CH ₂ CH ₃ ,  ,
R ²	H
R ³	H
R ⁴	CH ₃ ,
R ⁵	H, F, CH ₃ , Cl,
R ⁹	CF ₃ , F, CH ₃ , (CH ₂) ₃ CH ₃ , Cl, Br, OCH ₃ , OCH ₂ CH ₃ , OCD ₃ , OCHF ₂ ,  ,  ,  , SCH ₃ , SiF ₅ , CN, SiO ₂ CH ₃ , OCD ₃ , OH,
m y n	0, 1, 2

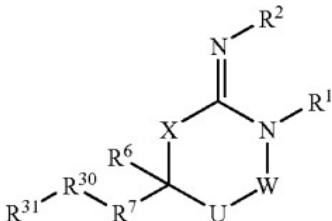
La reivindicación 16 no es clara ni concisa, porque se pretenden proteger combinaciones de los compuestos de la reivindicación 1 con muchos compuestos posibles derivados de los agentes terapéuticos mencionados por sus grupos farmacoterapéuticos. A partir de estas generalidades se pueden obtener infinidad de posibles combinaciones farmacéuticas no evidentes en la presente descripción y por lo tanto no evidente el efecto técnico de estos mismos. Se solicita mencionar combinaciones con agentes farmacológicos específicos que sean susceptibles de ser desarrolladas en la presente invención y representen la solución al problema técnico objetivo sujeto a ser solucionado por la presente invención. En lo posible, se solicita presentar combinaciones donde se describan los principios activos y los auxiliares de formulación definidos cuantitativamente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

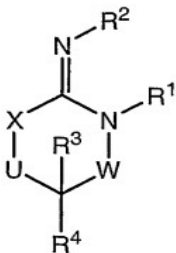
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 08 de octubre de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20070287692	"Aspartyl protease inhibitors"	Diciembre 13 de 2007
D2	WO2006065277	"Heterociclyl aspartil protease inhibitors"	Junio 22 de 2006

El documento D1¹ divulga compuestos inhibidores de BACE para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.



El documento D2² divulga compuestos inhibidores de BACE para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

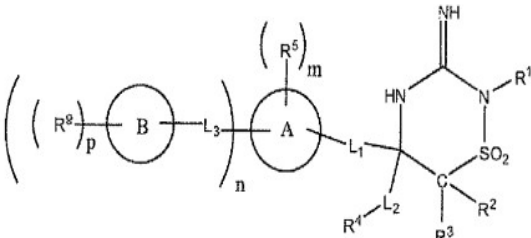
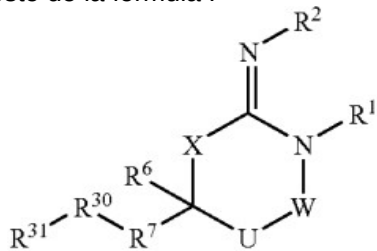
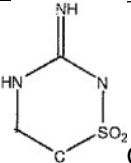
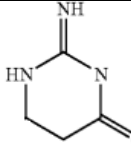


7. Examen de Patentabilidad.

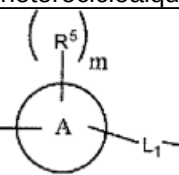
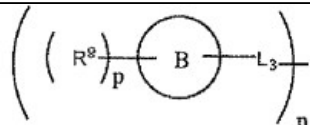
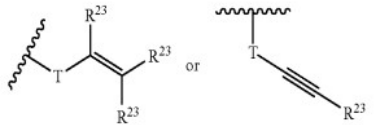
Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

La reivindicación 1 divulga los compuestos de Fórmula (I), donde... (Página 3 y 4 del radicado N°12-056873-00002-0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D1
Compuesto de la fórmula I 	Compuesto de la fórmula I 
 Como anillo central	 Como anillo central preferente
R ¹ es H, alquilo, heteroalquilo, heterohaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilaquilo, opcionalmente sustituidos	R ¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilaquilo
R ² y R ³ son H, alquilo, haloalquilo, y heterohaloalquilo, opcionalmente sustituidos	U es (CR ³ R ⁴) ^b , donde b es 1, R ³ y R ⁴ son H, alquilo, haloalquilo, y heterohaloalquilo

1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007287692A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20071213&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP
 2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006065277A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20060622&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP

$L_2 - R^4$, donde L_2 es un enlace, alquilen, haloalquilen, heteroalquilen, alquenilen, alquinilen; R^4 es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituidos	R^6 es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquinilo, alquinilo, arilaquenilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo.
 Donde L_1 es un alquilen, haloalquilen, heteroalquilen, alquenilen, alquinilen; A es un anillo monocíclico seleccionado de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo. R^6 es alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo; m es 0 a 4	R^7 es arilalquilen, heteroarilalquilen, cicloalquilen, arilalquenilen, heteroarilaquenilen, cicloalquenilen, arilalquinilen, heteroarilalquinilen, cicloalquilalquinilen, los cuales pueden ser sustituidos por 1 o más grupos R^{21} que pueden ser es alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo.
 Donde L_3 es alquilen, haloalquilen, heteroalquilen, alquenilen, alquinilen; B es un anillo monocíclico seleccionado de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo; R^9 es halógeno, CN, NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo (R^6 y R^7 son H o alquilo); n es 1 y p es 0 a 4	R^{30} es arilalquilen, heteroarilalquilen, cicloalquilen, arilalquenilen, heteroarilaquenilen, cicloalquenilen, arilalquinilen, heteroarilalquinilen, cicloalquilalquinilen, los cuales pueden ser sustituidos por 1 o más grupos R^{21} que pueden ser halógeno, CN, NO ₂ , alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo. También R^{30} se sustituye por R^{31} que es  Donde R^{23} son H o alquilo

El Estado de la Técnica D1 es considerado el más cercano a la presente invención, porque divulga compuestos heterocíclicos inhibidores de receptores BACE, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (D1: párrafos [0018] – [0050] y párrafo [0207] que corresponde a los compuestos específicos del Estado de la Técnica D1).

La diferencia entre los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos divulgados en D1 consiste básicamente en que el anillo central presente en la presente invención en el 1, 1 – dioxo – 2 – imino tiadiazina, mientras que los compuestos divulgados en D1 poseen como anillo central el 2 – imino – 1, 3 – diazin – 4 – ona.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico mejorado o inesperado a los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos definidos en D1, porque a partir de la invención y de D1, se pueden obtener muchísimos compuestos a partir de los sustituyentes posibles y la actividad de los compuestos dependerá en gran medida de la afinidad al receptor BACE conferida por la amplitud de estos sustituyentes y la lipofilicidad que estos le otorguen a los compuestos para atravesar la BHE, de tal manera que la actividad de los compuestos no dependerá fundamentalmente de la estructura del anillo central.

El Problema Técnico Objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en D1 para obtener compuestos alternativos derivados de 1, 1 – dioxo – 2 – imino tiadiazina como inhibidores del receptor BACE, con utilidad para el tratamiento de enfermedades de naturaleza neurodegenerativa?

D1 divulga en el párrafo [0019] que en la posición 4 del anillo central, el sustituyente W puede ser SO₂.

Por lo tanto, una persona versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D1, lograría sin ningún esfuerzo modificar el anillo central divulgado en el párrafo [0018] de tal manera que se introduce el grupo SO₂ divulgado en el párrafo [0019] y reproducir esta modificación en los compuestos divulgados específicamente en el párrafo [0207], para obtener de esta manera los compuestos propuestos en la presente invención, de manera obvia o evidente.

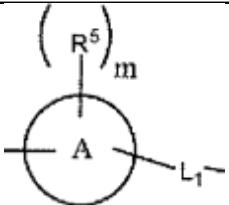
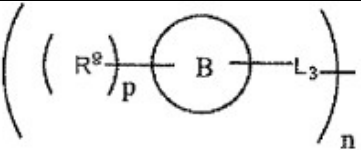
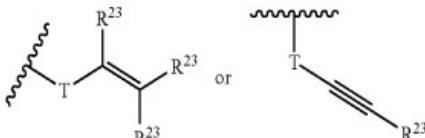
En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 5, 7, 8, 10, 14, 15 y 16, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características inventivas adicionales a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Nivel Inventivo.

La reivindicación 1 divulga los compuestos de Fórmula (I), donde... (Página 3 y 4 del radicado N°12-056873-00002-0000)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D1	D2
Compuesto de la fórmula I		

sustituidos		
 Donde L₁ es un alquilen, haloalquilen, heteroalquilen, alquenilen, alquinilen; A es un anillo monocíclico seleccionado de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo. R⁶ es alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo; m es 0 a 4	R⁷ es arilalquilen, heteroarilalquilen, cicloalquilen, arilalquenilen, heteroarilaquenilen, cicloalquenilen, arilalquinilen, heteroarilalquinilen, cicloalquilalquinilen, los cuales pueden ser sustituidos por 1 o más grupos R²¹ que pueden ser es alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo.	Fenilmetil, piperidin-4-etil, ciclohexietil
 Donde L₃ es alquilen, haloalquilen, heteroalquilen, alquenilen, alquinilen, CONH, N-alquilo, NHCO, SO₂NH; B es un anillo monocíclico seleccionado de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo; R⁹ es halógeno, CN, NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alquinilo (R⁶ y R⁷ son H o alquilo); n es 1 y p es 0 a 4	R³⁰ es arilalquilen, heteroarilalquilen, cicloalquilen, arilalquenilen, heteroarilaquenilen, cicloalquenilen, arilalquinilen, heteroarilalquinilen, cicloalquilalquinilen, los cuales pueden ser sustituidos por 1 o más grupos R²¹ que pueden ser halógeno, CN, NO₂, alquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo. También R³⁰ se sustituye por R³¹ que es  Donde R²³ son H o alquilo	Grupo fenil, naftil o piridin enlazado a un grupo CONH, NHCO, -CHNH-, SO₂NH.

Los Estados de la Técnica D1 y D2 son considerados los más cercanos a la presente invención, porque divulga compuestos heterocíclicos inhibidores de receptores BACE, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (D1: párrafos [0018] – [0050] y párrafo [0207] que corresponde a los compuestos específicos del Estado de la Técnica D1; D2: Página 85, compuesto 774; página 119, compuesto 967; página 137, compuesto 1108 y página 266, compuesto 532).

La diferencia entre los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos divulgados en D1 y D2 consiste básicamente en que el anillo central presente en la presente invención en el 1, 1 – dioxo – 2 – imino tiadiazina, mientras que los compuestos divulgados en D1 poseen como anillo central el 2 – imino – 1, 3 – diazin – 4 – ona, mientras que en D2, el anillo central es el 2 – imino imidazolin – 4 – ona. Además, otra diferencia entre la invención y D1 consiste en que la invención plantea el enlace L₃ (que une los anillos A y B) que puede ser N-alquilo, CONH, NHCO, SO2NH, mientras que D1 solamente define grupos alquilen o alquenilen como enlazantes de anillos carbocíclicos o heterocíclicos.

Estas diferencias al parecer no conceden ningún efecto técnico mejorado o inesperado a los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos definidos en D1 y en D2, porque a partir de la invención y de lo divulgado en los dos Estados de la Técnica, se pueden obtener muchísimos compuestos a partir de los sustituyentes posibles y la actividad de los compuestos dependerá en gran medida de la afinidad al receptor BACE conferida por la amplitud de estos sustituyentes y la lipofilicidad que estos le otorguen a los compuestos para atravesar la BHE, de tal manera que la actividad de los compuestos no dependerá fundamentalmente de la estructura del anillo central.

El Problema Técnico Objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en D1 para obtener compuestos alternativos derivados de 1, 1 – dioxo – 2 – imino tiadiazina como inhibidores del receptor BACE, con utilidad para el tratamiento de enfermedades de naturaleza neurodegenerativa?

D1 divulga en el párrafo [0019] que en la posición 4 del anillo central, el sustituyente W puede ser SO₂. También D2 divulga en la página 342, compuesto DE6, que el anillo central de los compuestos divulgados puede ser un anillo de 1, 1 – dioxo – 2 – iminotiadiazina. Además, D2 divulga que existen grupos CONH, NHCO, CH₃NH, SO₂NH como grupos enlazantes de dos grupos carbocíclicos y/o heterocíclicos.

Por lo tanto, una persona versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D1 y D2, lograría sin ningún permutar el anillo de 1, 1 – dioxo – 2 – iminotiadiazina divulgado en D2 y reproducir esta modificación en los compuestos divulgados específicamente en el párrafo [0207] de D1; también, de acuerdo a lo sugerido en D2, la persona versada en la materia puede emplear los grupos CONH, NHCO, CH₃NH, SO₂NH como enlazantes de dos grupos carbocíclicos y/o heterocíclicos, para obtener de esta manera los compuestos propuestos en la presente invención, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 16, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características inventivas adicionales a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Nivel Inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de esta solicitud se ven afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones	Requisitos que afecta
D1	US20070287692	1 a 16	Nivel Inventivo
D2	WO2006065277	1 a 16	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 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 2013-06-18

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza