

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 38
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8860
(57-1) 640 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-068278-00003-0000

Fecha: 2008-07-11 16:56:47 Dep: 2020 NUA-CREACION
Tpe: 11 PATENTE/II Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act: 538 PETICION Folios: 3

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06.068.278
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS DE
ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA**
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**
Clase : A61K 031/426, A61K 031/427, C07D 417/012
Publicada en : La Gaceta No. 587 del 18 de enero de 2008
Fecha de Solicitud : 13 de julio de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con esta escrito el recibo por valor de \$ 420.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-018-8
SDCA/AGUD-130206/WPC14775
No. M-2008-130206/SDC

102
102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-088278-00003-0000

Fecha: 2008-07-11 18:56:47 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYO Eje: 378 FASENACIONALI
Act: 538 PETICION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 43,916
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	89,448,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	210,000.00
	TOTAL :	\$ 210,000.00

SUM: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-018-6

103
103

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-068278-00003-0000

Fecha: 2008-07-11 18:58:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tpo 11 PATENTEYII Evs 378 IASENACIONAL
Act. 533 PETICION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 43,917
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062794387	2678328	09/06/2008	89,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
	TOTAL :	\$ 210,000.00

SOL: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-08-6

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-68278

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 587 DE

FECHA 18 DE ENERO DE 2008 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 16 DE ABRIL DE 2008

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 488/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ **NO** X

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
20 février 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/014095 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 271/46, 271/40, 271/42, A61K 31/425, C07D
417/12 # (C07D 417/12, 271/00, 311/00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/02803

(22) Date de dépôt international : 3 août 2002 (03.08.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0110504 6 août 2001 (06.08.2001) FR
0207222 12 juin 2002 (12.06.2002) FR

(71) Dépositaire (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR)

(72) Inventeurs et

(75) Inventeurs/Dépositants (pour US seulement) : DE COIN-
TET, Paul [FR/FR]; 3, impasse Robert Leitham, F-31400
Toulouse (FR). DESPEYROUX, Pierre [FR/FR]; 472,
rue de Lagardelle, F-31860 Labastide sur Lèze (FR).
FRIEDEL, Daniel [FR/FR]; Le Buisson, F-31160 Estradon
(FR). GUENET, Chantal [FR/FR]; 19, rue des Biscuits,
F-67370 Pfetschheim (FR). HECKEL, Corinne [FR/FR];
10, rue de la Paix, F-67350 La Wack (FR). MAFFRAND,
Jean-Pierre [FR/FR]; 5, rue du Corps Franc Puma,
F-31120 Portet sur Garonne (FR). PRUSS, Rebecca
[US/FR]; 31, rue de Zurich, F-67000 Strasbourg (FR).

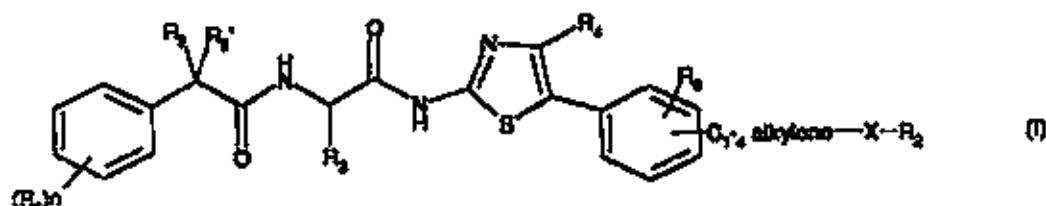
(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth,
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (nationaux) : AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, HK, HM,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LR.

[Suite sur la page suivante]

(54) Titre : ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC USE

(54) Titre : DERIVÉS D'ACYLAMINOTHIAZOLE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns a compound of general formula (I), wherein: X represents an oxygen or sulphur atom; R₁ represents, independently of each other when n = 2 or 3, a halogen atom, a hydroxy, a C₁-C₃ alkyl, a C₁-C₃ alkoxy, a trifluoromethyl, a trifluoromethoxy or a methylmethoxy; R₂ represents a C₁-C₄ alkyl group optionally substituted, a C₂-C₇ cycloalkyl, piperidinyl or phenyl group, the C₂-C₇ cycloalkyl, piperidinyl or phenyl groups being optionally substituted; R₃ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group optionally substituted; R₄ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group; and R₅ and R₆ represent, independently of each other, a hydrogen atom, a hydroxy, a halogen atom, a C₁-C₃ alkyl group, or R₅ and R₆ form together an oxo group; R₆ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₃ alkyl, a C₁-C₃ alkoxy, a trifluoromethyl, or a trifluoromethoxy, in the form of a base, addition to an acid, hydrate or solvate. The invention is applicable in therapy.

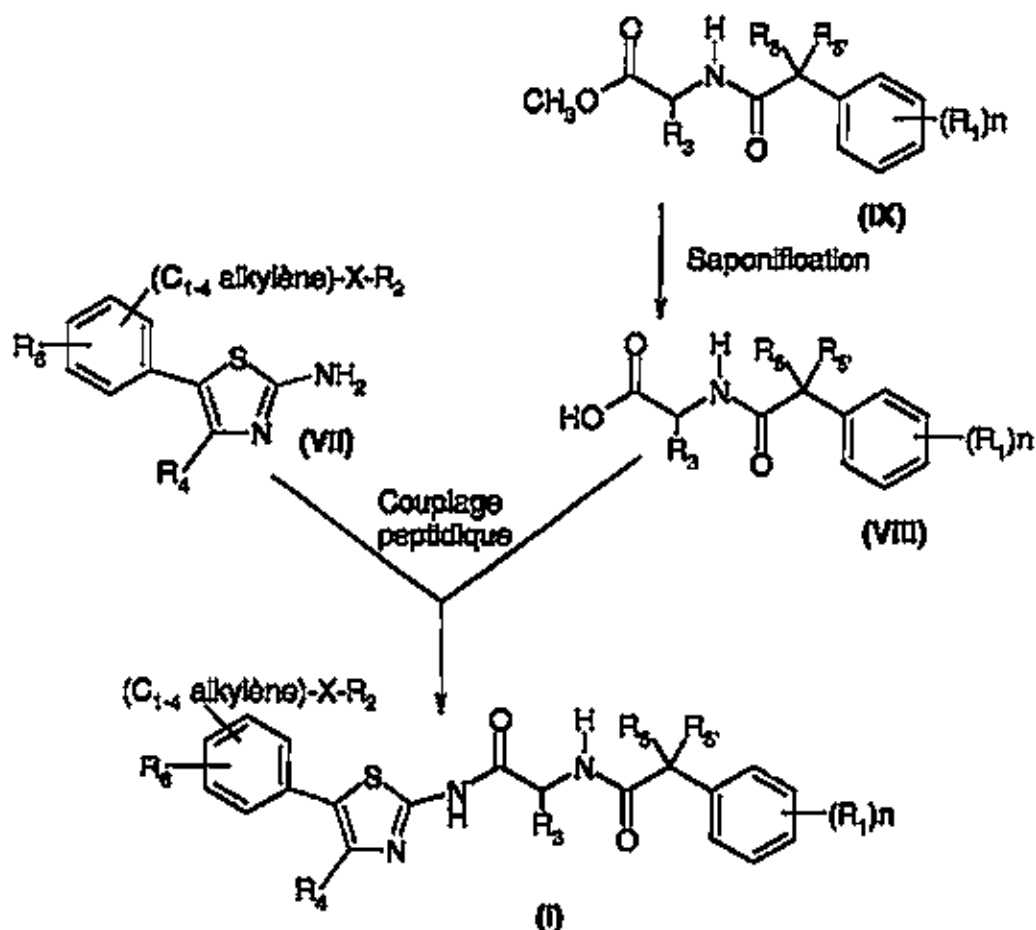
(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle, X représente un atome d'oxygène ou de soufre; R₁ représente, indépendamment l'un de l'autre lorsque n = 2 ou 3, un atome d'halogène, un hydroxyle, un C₁₋₃ alkyle, un C₁₋₃ alcoyle, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy ou un méthylméthoxy; R₂ représente un groupe C₁₋₄ alkyle éventuellement substitué; un groupe C₂₋₇ cycloalkyle, pipéridinyle ou phényle; les groupes C₂₋₇ cycloalkyle, pipéridinyle et phényle étant éventuellement substitués; R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle éventuellement substitué; R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle; et R₅ et R₆, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un hydroxyle, un atome d'halogène, un groupe C₁₋₃ alkyle ou R₅ et R₆, forment ensemble un groupe oxo; R₆ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un C₁₋₃ alkyle, un C₁₋₃ alcoyle, un trifluorométhyle, ou un trifluorométhoxy, à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvate. Application en thérapeutique.

WO 03/014095 A1

morpholine dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile ou le dichlorométhane à une température pouvant aller de 0°C à la température ambiante.

- Le composé de formule (VII) est obtenu par saponification préalable du composé de formule (IX) selon des méthodes connues de l'homme du métier.

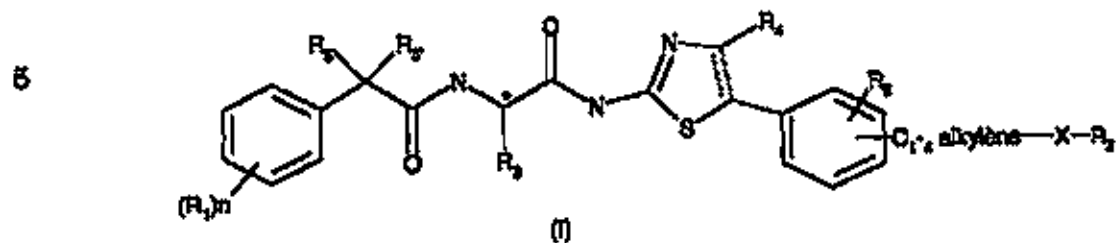
Schéma 1



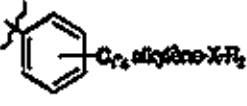
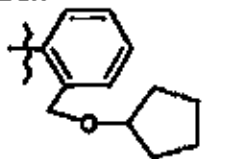
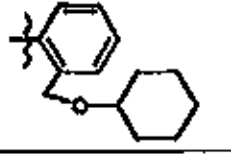
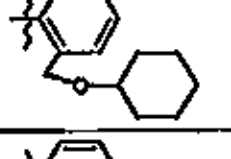
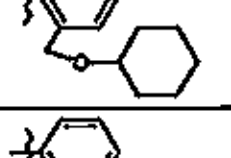
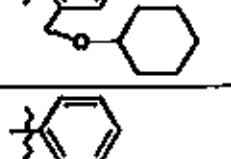
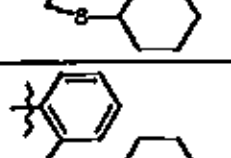
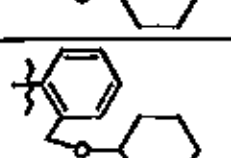
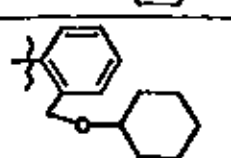
Le composé de formule (VII) peut être préparé selon le schéma 2.

- Selon ce schéma, les aralkyles de formule (X), dans laquelle Y représente un groupe partant, de préférence un atome d'halogène tel que le brome et Z représente un atome d'halogène tel que le brome, sont condensés avec des alcoolates ou des thiolates alcalins, par exemple, de formule $R_2X^- Na^+$ dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre. La réaction est réalisée dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide à une température pouvant aller de 0°C à 50°C, pour conduire aux composés de formule (II). L'aryle de formule (II) est transformé en acide boronique de

Tableau 1



N°	(R ₁) _n	R ₂	R ₄	R ₅ , R _{5'}		F (°C)	[α] _D (c=1, CH ₂ OH)
1.	3-F, 5-F	-CH ₃ (RS)	H	H, H		175	-
2.	3-F, 5-F	-CH ₃ (RS)	H	H, H		120	-
3.	3-F, 5-F	-CH ₃ (RS)	H	H, H		185	-
4.	3-F, 5-F	-CH ₃ (RS)	H	H, H		181	-
5.	3-F, 5-F	-CH ₃ (RS)	H	H, H		114	-
6.	3-F, 5-F	-CH ₃ (RS)	H	H, H		147	-

N°	(R ₁) _n	R ₂	R ₃	R ₄ , R ₅		F (°C)	[α] _D (c=1, CH ₂ OH)
49.	3-F, 5-F	-CH ₃ (S)	H	H, H		238	-140,3
50.	3-F, 5-F	-CH ₃ (S)	H	OH, H (R)		169	-108
51.	3-F, 5-F	-CH ₃ (S)	H	OH, H (S)		169	-95
52.	3-F, 5-F	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CH ₃	H, H		94	-88,3
53.	3-F, 5-F	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CH ₃	OH, H (R)		99,4	-101,8
54.	3-F, 5-F	-CH ₃ (S)	H	H, H		91,8	-116,5
55.	3-F, 5-F	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H	OH, H (S)		141	-74,5
56.	3-F, 5-F	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H	OH, H (R)		112	-64,2
57.	3-F, 5-F	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CH ₃	OH, H (S)		115	-63,2

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	08-68278
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	883
	Folios	009

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/FR2005/000032</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>07/01/2005</u>

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: Folios 48 a 79 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 80 a 84 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 FR 0400387 del 16/01/2004.

2. Objeto de la invención

Título: DERIVADOS DE ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA.

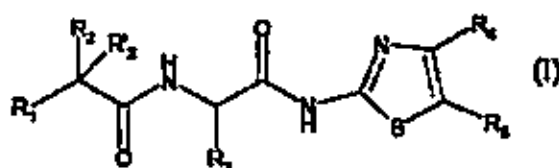
Objeto de la solicitud: El objeto de la solicitud consiste en compuestos derivados de acilaminotiazol inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4).

El problema planteado en la solicitud es proveer compuestos inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4) que sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos la enfermedad de alzheimer.

2006 068278

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona derivados de acilaminotiazol de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 5: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicaciones 6 y 7: Proceso para preparar compuestos de fórmula (I)

Reivindicaciones 8 y 9: Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Reivindicaciones 10 y 11: Utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado a tratar una patología.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 277/48 y A61K 31/427.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Los sustituyentes de la fórmula general (I) generan un gran número de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en la descripción.

Así, al verificar los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y Z con la descripción detallada y las modalidades preferidas, solo se encuentra soportado de cada uno lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
R_1	$(CH_3)C-$ y 3,5-difenilo
R_2, R'_2	OH, H
R_3	$CH_3(CH_2)_2-$
R_4	OCH_3, OCH_2CH_3
Z	Solamente los correspondientes a R_4 y R_5 de la tabla I

Es necesario que el solicitante limite los compuestos de fórmula (I) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener actividad inhibidora de la formación del péptido (β -A4).

Es importante resaltar, que si bien el solicitante puede solicitar protección para una generalización de las modalidades preferidas y/o ejemplos, esta generalización debe ser razonable y paralela con el objeto de la invención y con la materia que se encuentre sustentada en la descripción.

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

Las reivindicaciones 10 y 11 indican el uso de los compuestos de fórmula (I), lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

5. 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 16/01/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

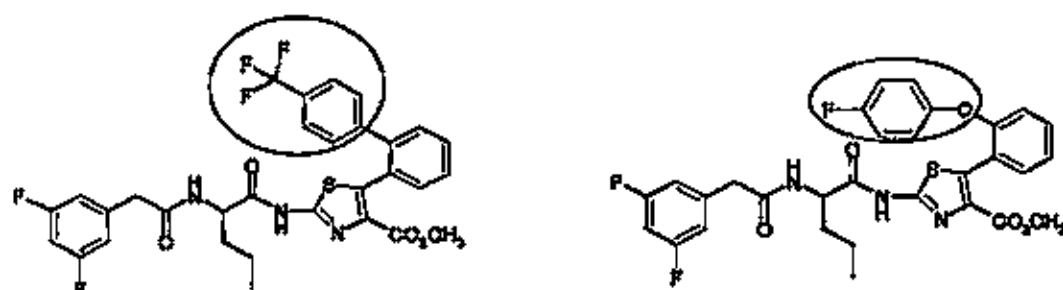
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 03014095	Acylaminothiazole derivatives, their preparation and therapeutic use	20/02/2003

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

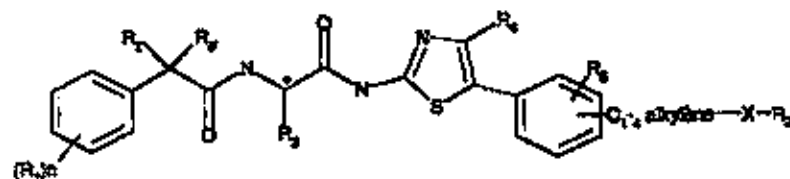
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

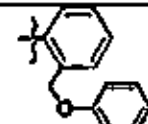
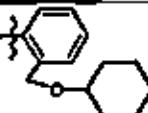
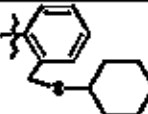
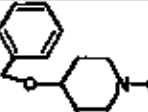
Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reclama compuestos inhibidores de la formación del péptido (β -A4) de fórmula (ejemplos 5 y 13).



El documento D1 divulga compuestos inhibidores de la formación del péptido (β -A4) de fórmula (tabla 1 página 21):



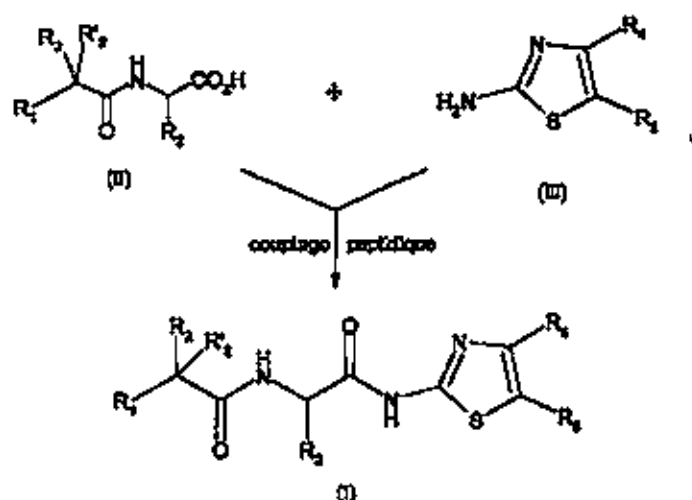
EJEMPLO	(R ₁) _n	R ₃	R ₄	R ₅ , R ₆	
21	3F, 5F	CH ₃	H	H, H	
53	3F, 5F	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	OH, H	
54	3F, 5F	CH ₃	H	H, H	
68	3F, 5F	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H, H	

La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados en D1 es el sustituyente del fenilo de la posición 5 del anillo de tiazol (remarcado) que corresponde al grupo -C₁₋₄- alquil- X-R₂ en D1.

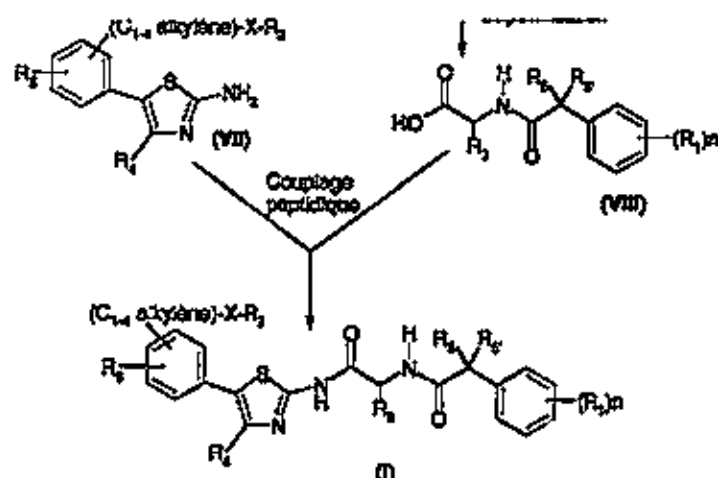
El efecto técnico mejorado ventaja dada por esta diferencia no está sustentado ya que los compuestos de fórmula (I) tienen las mismas propiedades farmacológicas que los descritos en D1 como inhibidores de la formación del péptido (β-A4) y no demuestran mayor efectividad y/o selectividad.

Dado que D1 divulgaba previamente derivados de acilaminotiazol con propiedades farmacológicas como inhibidores de la formación del péptido (β-A4), el técnico medio, motivado por sus enseñanzas y aplicando sus conocimientos básicos, modificaría en la estructura principal divulgada en D1 el sustituyente del fenilo de la posición 5 del anillo de tiazol y lograría obtener de manera obvia los compuestos reivindicados, por lo tanto los compuestos reivindicados no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 6 y 7 se refieren a un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de compuestos de fórmula (II) y (III).



D1 (esquema 1 página 9) divulga un proceso para preparar acilaminotiazoles así:



El proceso reivindicado en la solicitud es un proceso análogo al divulgado en D1 para preparar el mismo tipo de compuestos derivados de acilaminotiazol que no demuestra tener ninguna ventaja técnica que le pueda otorgar nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 03014095	1 a 9	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 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 ENE. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 239	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
--------------------------	---