

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-173187- -00008-0000

Fecha: 2014-12-23 13:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

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
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De l'hecona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-173.187

Solicitud de Patente de Invención titulada: "INHIBIDORES SELECTIVOS
DE GLICOSIDASA"

Solicitante: ALECTOS THERAPEUTICS, INC/MERCK SHARP & DOHME
CORP.

Nuestra Ref.: P2013/000119

RESPUESTA AL OFICIO No. 10501, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 034

DE FECHA 26 DE AGOSTO DE 2014

(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 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 el Capítulo Reivindicatorio presentado el 09 de octubre de 2013.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 7 a 12;
- En la Reivindicación 1 se limitó la definición de R³ a hidrógeno, se limitaron los grupos C₃₋₆alquenoilo, C₃₋₆alquinilo y C₁₋₆alcoxi por los grupos CH₂CH=CH₂ y CH₂C≡CH de la definición de R⁸, y además, se eliminó la posibilidad de que los dos grupos R⁸ se conectaran juntos con el átomo de nitrógeno al cual estaban unidos para formar cualquier

anillo, es decir, se limitó el alcance del grupo $[NR^8_2]$ únicamente a azetidin-1-il. Finalmente, se sustituyó la expresión “con la condición de que tanto R^1 como R^6 es distinto de OR^3 ” por la expresión “con la condición de que alguno de R^1 o R^6 es distinto de OR^3 ”;

- en la Reivindicación 5, se eliminó la frase “descrito en la Tabla 1” y se incluyeron específicamente los compuestos 9, 17, 19, 20, 25 y 32, los cuales encuentran soporte en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo, así como se incluyó la frase “o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores”, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 1;
- la nueva Reivindicación 7 corresponde a la antigua Reivindicación 13, por lo que se modificaron sus dependencias.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque hace referencia a los usos de la invención, lo cual no es patentable según el artículo 14 de la Decisión 486.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título fue modificado como se muestra a continuación:

“INHIBIDORES SELECTIVOS DE GLICOSIDASA”

3. a- i) La Examinadora señala que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 tiene una contradicción en la expresión “con la condición de que cuando R^6 es OR^3 , cada R^7 es H y con la condición de que tanto R^1 como R^6 es distinto de OR^3 . La Examinadora sugiere definir adecuadamente los radicales que pueden hacer parte de la estructura del compuesto reclamado. Adicionalmente, la Reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R^3 y R^8 incluyen géneros funcionales. La Examinadora sugiere restringir la solicitud a

una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados;

- la Reivindicación 5 hace referencia al Capítulo Descriptivo, según la expresión “descrito en la Tabla 1”. La Examinadora sugiere eliminar dicha referencia e incluir las características estructurales de los compuestos;
- la Reivindicación 7 hace referencia al término “profármaco”, el cual es impreciso;
- las Reivindicaciones 8-12 indican el uso que puede darse a los compuestos reclamados (lo cual no es una característica técnica que los defina) y caracterizan los compuestos por sus resultados a alcanzar (no definen adecuadamente la solución al problema técnico).

ii) De otra parte, la Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo menciona la selectividad como una propiedad esencial de los compuestos reclamados, pero que este no divulga de manera suficiente dicho parámetro. Adicionalmente, la Examinadora sostiene que la inclusión de marcas registradas en el Capítulo Descriptivo no está permitida. Por lo tanto, la Examinadora sugiere definir los nombres genéricos y las marcas mencionadas en el Capítulo Descriptivo (páginas 33-34).

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. Así, me permito señalar que las Reivindicaciones 7-12 fueron eliminadas, por lo que considero que las observaciones hechas por la Examinadora sobre dichas reivindicaciones quedan absolutamente superadas.

ii) Con respecto a la claridad de la Reivindicación 5, me permito señalar que la expresión “descrito en la Tabla 1” fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio adjunto. En este sentido, siguiendo las amables sugerencias de la Examinadora, se han incluido los compuestos ilustrados en la Tabla 1, en dicha reivindicación.

En particular la Reivindicación 5 reclama específicamente los siguientes compuestos de la Tabla 1:

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol (compuesto 9);

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto 17);

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto 19);

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto 20);

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol (compuesto 25); y

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol (compuesto 32).

Por lo anterior, considero superada la objeción relacionada con la Reivindicación 5.

iii) Adicionalmente, con respecto a la Reivindicación 1, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en dicha reivindicación, en particular, aquella donde se ha reemplazado la expresión “con la condición de que tanto R^1 como R^6 es distinto de OR^3 ” por la expresión “con la condición de que alguno de R^1 o R^6 es distinto de OR^3 ”, la cual le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de dicha reivindicación.

En este sentido considero importante llamar la atención sobre esta condición tal como se encuentra redactada en la Publicación Internacional (WO2012/083435), en la cual se establece lo siguiente:

with the proviso that when R^6 is OR^3 , each R^7 is H; and

with the proviso that either R^1 or R^6 is other than OR^3 .

Por lo tanto, el objetivo de esta condición es mostrar el hecho de que cuando R^6 toma el valor de OR^3 , R^1 debe ser cualquier otro grupo diferente de OR^3 . Así mismo, en cualquier otro caso, dicha condición significa que al menos alguno de R^1 o R^6 es distinto de OR^3 . De esta manera, cualquier persona medianamente versada en la materia está en la capacidad de comprender y entender inequívocamente el alcance de la materia reclamada en la presente invención.

De otra parte, y en adición a lo anterior, atendiendo las amables sugerencias realizadas por parte de la Examinadora, las definiciones de R^3 y R^8 de la Reivindicación 1, han sido limitadas a aquellos grupos que se encuentran debidamente sustentados en el Capítulo Descriptivo, como son H, C_{1-6} alquilo, $CH_2CH=CH_2$, y $CH_2C\equiv CH$, donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de átomos de flúor, OH, o metilo, o NR^8_2 que es azetidín-1-il.

En este punto vale la pena resaltar que las anteriores modificaciones corresponden a drásticas limitaciones del alcance inicialmente pretendido y, reclaman una generalización bastante razonable de los compuestos ilustrados en el Capítulo Descriptivo. Por tal razón, llamo la atención sobre las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en donde se establece que “*se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos*”¹ (mi negrilla, mi subrayado).

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las variaciones de los diferentes sustituyentes del compuesto central de la presente invención que se encuentran dentro del alcance de la invención, como sugiere la Examinadora, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Vale la pena recordarle a la Examinadora que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Sin embargo, con el ánimo de facilitar el trámite, se realizó una drástica y razonable limitación del alcance pretendido inicialmente y por tanto considero superada la objeción de claridad para la Reivindicación 1.

iv) En cuanto a las afirmaciones hechas por la Examinadora sobre la selectividad de los compuestos aquí reclamados, me permito aclarar que dicho parámetro sí se encuentra divulgado de manera suficiente, como se demuestra en los ensayos de selectividad de las Páginas 98-104 (sección de Actividad Biológica) del Capítulo Descriptivo. De esta manera, invito respetuosamente a la Examinadora a estudiar detenidamente el contenido de estas páginas, en las cuales se evidencia que los compuestos de la invención exhiben una mayor selectividad por la inhibición de O-GlcNAcase por encima de la beta-hexosaminidasa.

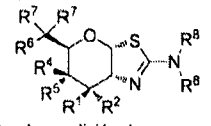
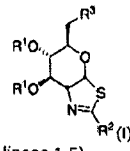
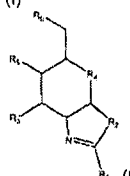
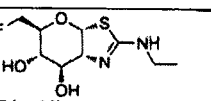
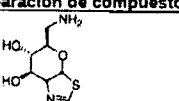
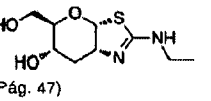
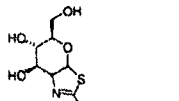
Por otro lado, me permito señalar las marcas registradas han sido eliminadas el Capítulo Descriptivo (Páginas 33 y 34), para lo cual adjunto al presente memorial las hojas sustitutas correspondientes.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2012. Sección 3.3.4.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

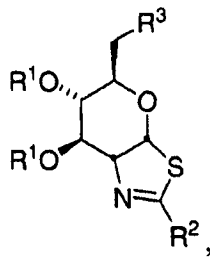
v) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que las patentes WO2008/025170 (D1) y WO2006/092049 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) La Examinadora muestra la tabla comparativa entre las características esenciales de la Reivindicación 1 y D1 y D2, así:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  Con la condición de que cuando R^6 es OR^3, cada R^7 es H Y con la condición de que tanto R^1 como R^5 es distinto de OR^3	Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  (Pág.8, líneas 1-5)	Un compuesto de fórmula general (I)  (Pág.5, líneas 21-25)
R^1 : -H, -OR ³ , -F R^2 : -H, -OR ³ , -F Donde R^3 es -H ó -C ₁₋₄ acilo	-OR ¹ Donde R^1 es -H o grupo no interferente	R^3 : Alcoholes, éteres, derivados con heteroátomos.
R^4 : -H, -OR ³ R^5 : -H, -OR ³ Donde R^3 es -H ó -C ₁₋₄ acilo	-OR ¹ Donde R^1 es -H o grupo no interferente	R^3 : Alcoholes, éteres, derivados con heteroátomos.
R^6 : -H, -OR ³ , -F Donde R^3 es -H ó -C ₁₋₄ acilo	R^3 : -OR ¹ , -N ₃ , -NR ² Donde R^4 es un sustituyente no interferente.	R^3 : Alcoholes, éteres, derivados con heteroátomos
R^7 : -H, -F	-H	-H
R^8 : -H, C ₁₋₄ alquilo, C ₃₋₆ alquenoilo, C ₃₋₆ alquinilo, C ₁₋₆ alcoxi, Azetidín 1il. Sustituidos con flúor, OH o metilo	R^2 : Heteroaril, NR ⁴ Donde R^4 es un sustituyente no interferente	R^1 : Aminas
Comparación de compuestos específicos		
 (Pág. 22)	 (Pág. 25)	
 (Pág. 47)	 (Pág. 67)	

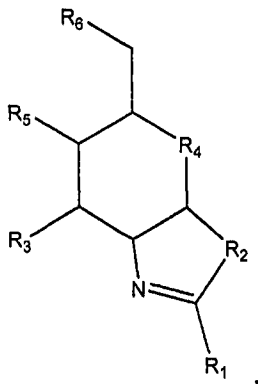
La Examinadora argumenta que D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la presente invención, debido a que divulga un compuesto de la fórmula:



el cual presenta actividad inhibitoria selectiva sobre O-GlcNAcasa (pág. 9, líneas 3-7).

La Examinadora sostiene que la diferencia entre la solicitud y D1 consiste en que los sustituyentes R^1 o R^2 pueden ser diferentes de OR, mientras que el sustituyente en el anillo de tiazol debe ser NR^8_2 , así como las condiciones limitan la presencia simultánea del grupo $-OR^3$ en los sustituyentes R^1 y R^6 . Sin embargo, la Examinadora afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado al incluir estas sustituciones en el compuesto respecto a los compuestos divulgados en D1. Por lo tanto, el problema técnico objetivo puede ser considerado como la necesidad de proporcionar compuestos alternativos a los divulgados en D1.

Por otra parte, la Examinadora señala que D2 divulga un compuesto de estructura (I) (Pág. 5, líneas 21-25):



entre los cuales se sugieren aminas como sustituyentes en el anillo de tiazol (R^1) (Pag. 15, línea 11).

Adicionalmente, la Examinadora señala que D1 proporciona ejemplos de este tipo de sustitución (compuestos 21-47, Págs. 21-25), de manera que la inclusión del grupo NR^8_2 como sustituyente en el tiazol sería una de las alternativas consideradas por la persona medianamente versada en la materia.

Asimismo, la Examinadora menciona que no se presenta evidencia de que los compuestos reclamados presenten una mejora en la inhibición o en la selectividad sobre O-GlcNAcasa consecuencia de los cambios estructurales (Pág. 103 y 104), ya que la razón de selectividad para

OLARTEMOURE

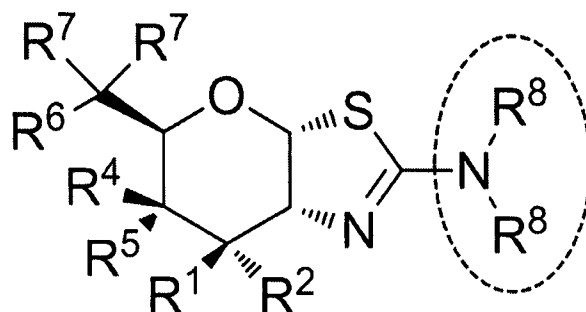
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

la inhibición de los compuestos reclamados se encuentra entre el rango de 10-100000 (Pág. 100, línea 2), mientras que para los compuestos de D1 se encuentra entre 1000-100000 (Pág. 86, línea 23). De acuerdo a lo anterior, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia guiado por las enseñanzas de D1 y D2, habría incluido los grupos amino de D2 en el anillo tiazol de D1, obteniendo fácilmente los compuestos de la presente invención, por lo que los compuestos aquí reclamados carecen de nivel inventivo.

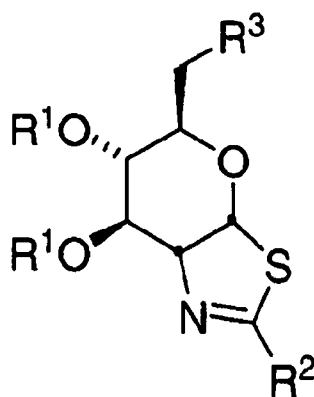
b- i) En primer lugar, agradezco la opinión favorable de la Examinadora puesto que ha reconocido el cumplimiento del requisito de novedad. Sin embargo, la Examinadora sostiene que las Reivindicaciones originales 1 a 13 no son inventivas con respecto a las enseñanzas de D1 y D2.

No obstante ello, difiero respetuosamente de las afirmaciones hechas por la Examinadora, como lo sustento a continuación:

En particular, la presente invención reclama específicamente compuestos derivados de 3aH-pirano[3,2-*d*]tiazol-6,7-diol, de estructura:

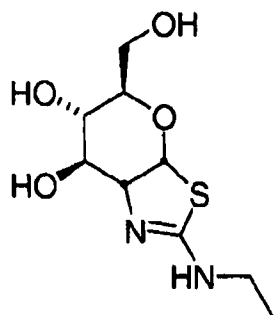


Por su parte, D1 aunque divulga compuestos que tienen el mismo núcleo 3aH-pirano[3,2-*d*]tiazol-6,7-diol:

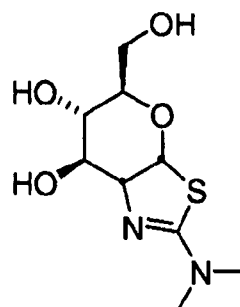


este no enseña el patrón de sustitución aquí reclamado.

Adicionalmente la presente solicitud, particularmente en la página 103 del Capítulo Descriptivo, muestra dos compuestos (2 y 4), enseñados en D1 (compuesto 25 y 43), respectivamente:

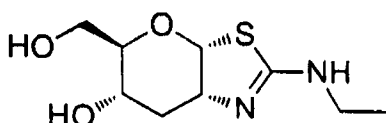


(Compuesto 25)

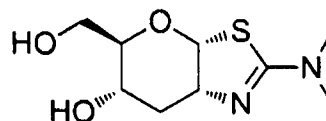


(Compuesto 43)

D1



(Compuesto 2)

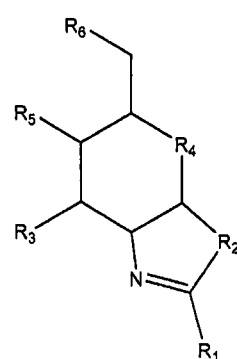


(Compuesto 4)

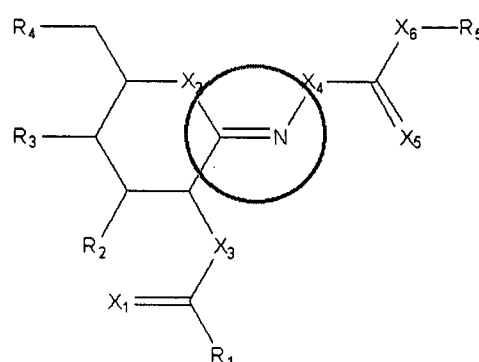
Presente invención

Asimismo, en la página 104 se muestra el compuesto 19, el cual está altamente relacionado estructuralmente con el compuesto 25 de D1; y de manera similar el compuesto 20, el cual está estructuralmente relacionado con el compuesto 43 de D1. Sin embargo, me permito aclarar que dichos compuestos aquí reclamados presentan claramente una permeabilidad superior, medida por Papp (ensayo para la determinación de permeabilidad aparente), en comparación con los compuestos de D1. Lo anterior, también es posible evidenciarlo en los compuestos 17, 27 y 33 ilustrados en la tabla de las páginas 103 y 104 ("ND" indica que la permeabilidad no fue probada). Por lo tanto, los compuestos que se pretenden proteger en la presente invención y que han sido probados hasta la fecha, exhiben una permeabilidad superior en comparación con los compuestos de D1.

Por su parte, D2 enseña compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), los cuales son estructuralmente diferentes a los compuestos aquí reclamados, en particular los compuestos de Fórmula (II), que enseñan grupos imino:



(Fórmula I)



(Fórmula II)

Adicionalmente, los ejemplos ilustrados por D2 no motivan ni sugieren grupos amino y mucho menos que estén unidos al anillo tiazol tal como lo reclama la presente invención. De hecho, las modalidades preferidas de R^1 en D2 corresponden a grupos alquilo, los cuales son totalmente diferentes al sustituyente amino de la presente invención.

Además, este documento solo proporciona generalidades y no sugiere ninguno de los compuestos aquí reivindicados. Por ejemplo, R^1 como se establece en la Reivindicación 1 de D2, está dirigido a grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de “H, éteres, aminas, cadenas alquilo ramificadas, cadenas alquilo no ramificadas, grupos cicloalquilo, grupos aromáticos, y derivados de heteroátomos de los mismos”. Asimismo, la Reivindicación 1 de D2 también enseña sustituciones adicionales del núcleo estructural, afirmando que “ R_3, R_5, R_6 , son seleccionados a partir del grupo que consiste en cadenas alquilo ramificadas, cadenas alquilo no ramificadas, grupos cicloalquilo, grupos aromáticos, alcoholes, éteres, aminas, carbamatos sustituidos o no sustituidos, úreas sustituidas o no sustituidas, ésteres, amidas, aldehídos, ácidos carboxílicos, y derivados de heteroátomos de los mismos, en donde dichos ésteres y amidas pueden comprender un grupo acilo seleccionado a partir del grupo que consiste en cadenas alquilo ramificadas, cadenas alquilo no ramificadas, grupos cicloalquilo, grupos aromáticos y derivados de heteroátomos de los mismos, y; en donde R_2 y R_4 son CH_2 , CHR_1 , NH , NR_1 , o cualquier heteroátomo”. De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 1 de D2 enseña y sugiere decenas de miles de compuestos, pero solamente ejemplifica estructuras donde R^1 es CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_4CH_3$, $CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH(CH_3)_2$, R_2 y R_4 son S y O, respectivamente, y R_3, R_5 , y R_6 son H o $COCH_3$.

Por lo tanto, no hay motivación o sugerencia alguna en D2 que le permita a la persona medianamente versada en la materia obtener los compuestos reclamados en la presente invención. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia, buscando

compuestos con alta selectividad por O-GlcNAcasa que tuvieran las características estructurales aquí reclamadas no habría estado motivado a utilizar las enseñanzas de D2, puesto que dicho documento enseña y sugiere configuraciones estructurales completamente diferentes de las aquí reclamadas.

Finalmente, y no menos importante, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la selectividad exhibida por los compuestos de la presente invención, la cual debe ser analizada utilizando los valores **absolutos** obtenidos para la inhibición selectiva de O-GlcNAcasa, y no comparando los valores numéricos de la razón o tasa de selectividad ("selectivity ratio") como lo hizo la Examinadora de manera equivocada en su primer examen de fondo. Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos obtenidos en la inhibición de O-GlcNAcasa, los compuestos de la presente invención exhibieron valores de K_i entre **0,3 nM y 164 nM**, resultados que son muy superiores a los conseguidos por los compuestos de D2 (1,2-210 μ M) que en las mismas unidades de concentración correspondería a **1200-210000 nM**. Por lo tanto, los compuestos aquí reclamados presentan efectos totalmente sorprendentes e inesperados y son más potentes que los compuestos enseñados en D2. Además, como lo debió haber interpretado la Examinadora en su análisis, los compuestos de la presente invención exhibieron una razón o tasa de selectividad en el rango entre aproximadamente 10 a 100000, es decir, los compuestos de la invención exhiben una mayor selectividad por la inhibición de O-GlcNAcasa sobre la beta-hexosaminidasa, lo cual ni siquiera estaba sugerido en las escasas y lejanas enseñanzas de D1 y D2.

Adicionalmente, vale la pena señalar que tanto D1 como D2 fueron catalogados en el Informe de Búsqueda Internacional (ISR) como documentos de tipo "A", los cuales corresponden a documentos que definen el estado general del arte y que **no son considerados de particular relevancia**.

Así las cosas, en este punto vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos².

Como se desprende de los efectos alcanzados mencionados anteriormente, es evidente que la presente invención presenta efectos sorprendentes e inesperados, los cuales no están sugeridos en el arte previo citado por la Examinadora. En particular, el MAP establece que las invenciones en

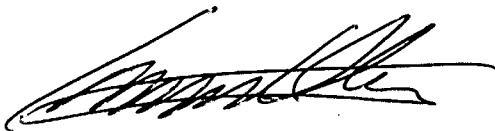
² Manual Andino de Patentes (2001). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. En el presente caso, los compuestos reclamados tienen una estructura no obvia respecto al estado del arte y además la permeabilidad y actividad inhibitoria presentada por los mismos es sorprendente, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en el arte previo citado para obtener los compuestos aquí reclamados y mucho menos con la expectativa de éxito de que presentaran los efectos sorprendentes e inesperados mostrados anteriormente. Por lo tanto, los compuestos aquí reclamados revisten nivel inventivo frente a D1 y D2.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer 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

Anexos:

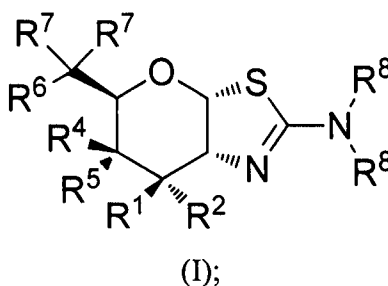
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Hoja sustituta 33
- Hoja sustituta 34

³ Manual Andino de Patentes (2001). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

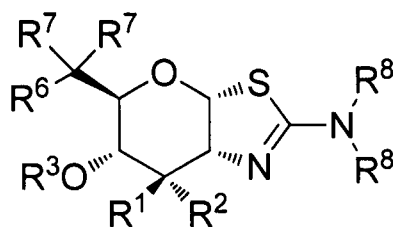


en donde

- R^1 y R^2 son H, o R^1 es H y R^2 es F, o R^1 es F y R^2 es H, o R^1 es OR^3 y R^2 es H;
cada R^3 es H;
 R^4 es H, y R^5 es OR^3 , o R^4 es OR^3 y R^5 es H;
 R^6 es H, F, u OR^3 ;
cada R^7 es independientemente H o F;
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, C_{1-6} alquilo, $CH_2CH=CH_2$, y $CH_2C\equiv CH$, donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido desde uno hasta el número máximo de sustituyentes con uno o más de átomos de flúor, OH, o metilo, o NR^8_2 es azetidin-1-il,
con la condición de que cuando R^6 es OR^3 , cada R^7 es H, y
con la condición de que alguno de R^1 o R^6 es distinto de OR^3 .
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:
 R^1 y R^2 son H, o R^1 es H y R^2 es F, o R^1 es F y R^2 es H, o R^1 es OH y R^2 es H;
 R^4 es H;
 R^5 es OH;
 R^6 es H u OH; y
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, CH_3 , CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH=CH_2$, y $CH_2C=CH$, o NR^8_2 es azetidin-1-il,
con la condición de que cuando R^6 es OH, cada R^7 es H;
con la condición de que R^1 o R^6 es diferente a OH.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde al menos uno de R^1 , R^2 , R^6 y R^7 es F.

4. Un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia);

en donde

R^1 y R^2 son H y R^6 es F, o R^1 es H y R^2 es F y R^6 es H, F, u OR^3 , o R^1 es F y R^2 es H y R^6 es H, F u OR^3 , o R^1 es OR^3 y R^2 es H y R^6 es F;

cada R^3 es independientemente H o acilo de C_{1-6} ;

cada R^7 es independientemente H o F;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-6} alquinilo y C_{1-6} alcoxi, donde C_{1-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, C_{3-6} alquinilo, o C_{1-6} alcoxi son opcionalmente sustituidos desde uno hasta el número máximo de sustituyentes con uno o más de flúor, OH, o un grupo metilo, o

los dos grupos R^8 están conectados entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo, dicho anillo opcionalmente sustituido independientemente desde uno hasta el número máximo de sustituyentes con uno o más de flúor, OH, o un grupo metilo,

con la condición de que cuando R^6 es OR^3 , cada R^7 es H.

5. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el compuesto es:

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol; o

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

6. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de los siguientes grupos:

- (3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5R,6S,7aR)-2-(etilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6S,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6S,7aR)-2-amino-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6S,7aR)-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(etilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(dimetilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-yl)-5-(fluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(fluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;
- (3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(alilamino)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-amino-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(prop-2-yn-1-ylamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(azetidin-1-yl)-5-(difluorometil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6S,7aR)-5-(difluorometil)-2-(dimetilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-2-(etilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6,7-diol;

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-fluoro-5-(fluorometil)-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-(difluorometil)-7-fluoro-2-(metilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(etilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(dimetilamino)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(propilamino)-5,6,7,7a-tetrahidro-3aH-pirano[3,2-d]tiazol-6-ol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, un compuesto según la invención, o para su uso según la invención, puede ser proporcionado en combinación con otros agentes activos o composiciones farmacéuticas donde tal tratamiento combinado es útil para modular la actividad de O-

GlcNAcasa actividad, por ejemplo, para tratar enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cardiovasculares o inmunomoduladoras, o cualquier otra condición descrita en este documento.

En algunas realizaciones, un compuesto según la invención, o para su uso según la invención, puede ser proporcionado en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos de tales agentes incluyen, sin limitación,

- Los inhibidores de la acetilcolina esterasa (IACEs), como Donepezil, Rivastigmina, Galantamina, Tacrina, Dimebon, Huperzina A, Phenserina, Debio- 9902 SR (ZT- 1 SR), Zanapezil (TAK0147), ganstigmina, NP7557, etc;

- Antagonistas de los receptores NMDA como Memantina, Dimebon, SGS 742, Neramexano, Debio- 9902 SR (ZT- 1 SR), etc;

- Inhibidores de la gamma- secretasa y/o moduladores tales como Tarenflurbil, MPC- 7869, R- flurbiprofeno, LY450139, MK 0752, E2101, BMS- 289948, BMS- 299897, BMS- 433796, LY- 411575, GSI- 136, etc;

- Inhibidores de la beta- secretasa tales como ATG- Z1, el CTS- 21166, etc;

- Activadores de la alfa- secretasa, tales como NGX267, etc;

- Inhibidores de agregación y/o fibrilización β - amiloide tales como 3APS, Tramiprosato, ácido 3- amino- 1- propanosulfónico, AL- 108, AL 208, AZD- 103, PBT2, Cereact, ONO- 2506PO, PPI- 558, etc;

- Inhibidores de la agregación de tau como el azul de metileno, etc;

- Estabilizadores de microtúbulos tales como AL- 108, AL- 208, el paclitaxel, etc;

- Inhibidores RAGE, tales como TTP488, etc;

- Antagonistas de receptores 5- HT1a, tales como Xaliproden, Lecoizotan, etc;

- 5- HT4 antagonistas de los receptores, tales como PRX- 03410, etc;

- Inhibidores de la quinasa tales como SRN- 003- 556, amfurindamida, LiCl, AZD1080, NP031112, SAR- 502250, etc;

- Anticuerpos anti- AB monoclonales humanizados tales como Bapineuzumab (AAB- 001), LY2062430, RN1219, ACU- 5A5, etc;

- Vacunas amiloides como AN- 1792, ACC- 001, etc;

- Agentes neuroprotectores tales como Cerebrolisina, AL- 108, AL- 208, Huperzina A, etc;
- Antagonistas de los canales de calcio tipo L- tales como MEM- 1003, etc;
- Antagonistas de los receptores nicotínicos, tales como AZD3480, GTS- 21, etc;
- Agonistas de los receptores nicotínicos, tales como MEM 3454, Nefiracetam, etc;
- 5 • Agonistas de los receptores activados por proliferadores de la peroxisoma (PPAR) gamma como Rosglitazona, etc;
- Inhibidores de la Fosfodiesterasa IV (PDE4), tales como MK- 0952, etc;
- Terapia de reemplazo hormonal, como el estrógeno (Premarin), etc;
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) tales como NS2330, Rasagilina, TVP-
10 1012, etc;
- Moduladores de los receptores AMPA tales como Ampalex (CX 516), etc;
- Los factores de crecimiento nervioso o potenciadores NGF, tales como CERE- 110 (AAV- NGF), T- 588, T- 817MA, etc;
- Agentes que impiden la liberación de la hormona luteinizante (HL) por la glándula
15 pituitaria, como leuoprolida (VP- 4896), etc;
- Moduladores del receptor GABA tal como AC- 3933, NGD 97- 1, CP- 457920, etc;
- Agonistas inversos de receptores de benzodiazepina tal como SB- 737 552 (S- 8510), AC-
3933, etc;
- Agentes de liberación de noradrenalina tales como T- 588, T- 817MA, etc
- 20 Se debe entender que la combinación de compuestos según la invención, o para utilizar según la invención, con agentes de Alzheimer no se limita a los ejemplos descritos en este documento, sino que incluye una combinación con cualquier agente útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La combinación de compuestos según la invención, o para su uso según la invención, y otros agentes de Alzheimer puede administrarse por separado o en conjunto. La
25 administración de un agente puede ser anterior a, durante, o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

En realizaciones alternativas, un compuesto puede ser suministrado como un "profármaco" o formas protegidas, que liberan el compuesto después de la administración a un sujeto. Por ejemplo, un compuesto que puede llevar a un grupo protector que se separa por hidrólisis en los
30 fluidos corporales, por ejemplo, en el torrente sanguíneo, liberando así la sustancia activa o se oxida o se reduce en los fluidos corporales para liberar el compuesto. En consecuencia, un "profármaco" indica un compuesto que se puede convertir bajo condiciones