

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-124759- -5	FECHA: 2013-11-29 16:08:46
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 13
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 12-124759- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 22336
Folios: 13

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/EP2011/051038				
Fecha de Presentación Internacional	26/01/2011				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No 12-124759-00000-0000	25/Julio/2012
Reivindicaciones:	1 – 14 del radicado No 12-124759-00000-0000	25/Julio/2012
Prioridad:	EP 10305080.3	26/Enero/2010
	US 61 309119	01/Marzo/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta 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

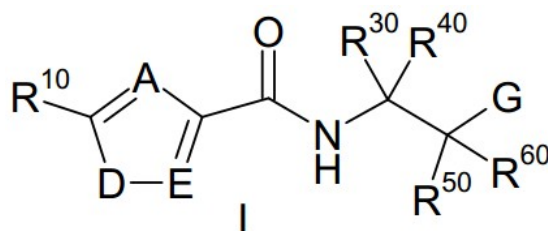
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 14 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos con oxígeno y su uso como productos farmacéuticos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos con oxígeno, que presentan actividad como inhibidores de la proteasa cathepsina A y por lo tanto adecuados para enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de esas formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 231/20 // 231/22 // 401/04 // 401/12 // 403/12 // 405/12 // 413/12 // 417/12; A61K 31/415; A61P 8/00 // 11/00 // 37/00 // 25/28 // 29/00 // 13/12.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 12 y 14 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud el uso no es patentable, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

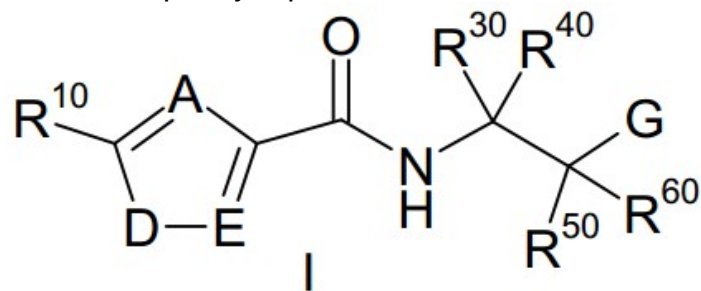
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona las múltiples sustituciones para A, que se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N, para D que se elige entre la serie que consiste en N(R²), O y S, para E que se elige entre la serie que consiste en C(R³) y N y para G en sus definiciones R⁷¹-O-

C(O)-, R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-, NC- y tetrazol-5-ilo⁶, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo cuando:



A, D y E	Son N
R ¹⁰	-O-R ¹¹
R ¹¹	H o alquilo C ₁ -C ₃
R ³⁰	Cicloalquilo (C ₃ -C ₇)
R ⁴⁰	Alquilo (C ₁ -C ₄)
R ⁵⁰	H
R ⁶⁰	Alquilo (C ₁ -C ₆)
G	Tetrazol-5-ilo

Lo anterior aplica para las reivindicaciones dependientes 4, 7, 8 y 9 que emplean tales términos. Se sugiere realizar las aclaraciones o especificaciones necesarias.

La reivindicación 1 además no es concisa porque no tiene definición para R₂ por lo cual se sugiere realizar la inclusión del sustituyente necesario para dar coherencia al pliego reivindicatorio.

La reivindicación 11 no es clara ya que menciona un proceso de preparación, pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales o eliminarla del pliego reivindicatorio.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1 (reivindicación 1, 5 – 7, 10, 11 y 13): Compuesto de fórmula I, en donde A y E son nitrógeno y D es oxígeno.

Grupo inventivo 2 (reivindicación 2): Compuesto de fórmula I, en donde E es nitrógeno y A y D son diferentes de N.

Grupo inventivo 3 (reivindicación 3 y 8): Compuesto de fórmula I, en donde D es nitrógeno y A y E

son diferentes de N.

Grupo inventivo 4 (reivindicaciones 4 y 9): Compuesto de fórmula I, en donde A es carbono y D y E son N.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en proporcionar derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos con oxígeno, que presentan actividad como inhibidores de la proteasa catépsina A y por lo tanto adecuados para enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. En la solicitud se presentan 4 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos 1 a 4, que se caracterizan reclamar fórmulas diferentes sin guardar la unidad de invención. Por lo tanto, no se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los demás grupos inventivos. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

se Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Patente Nacional: 25 de julio de 2012, y en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 26 de enero de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO2011-165101 ¹	“Derivados amino-propiónicos sustituidos como inhibidores de neprilisina”	Fecha de Presentación Nacional: <u>30/11/2011</u> Fecha de Presentación de Prioridad: <u>28/05/2009</u>

El documento D1 ² divulga (ver anexo 1, pág. 2 y 3) compuestos novedosos inhibidores de la endopeptidasa neutra, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras, del factor natriurético auricular.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

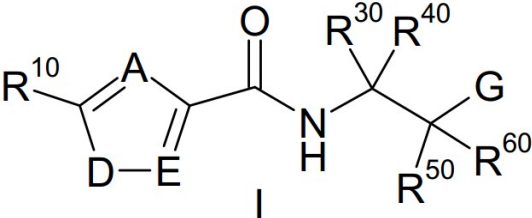
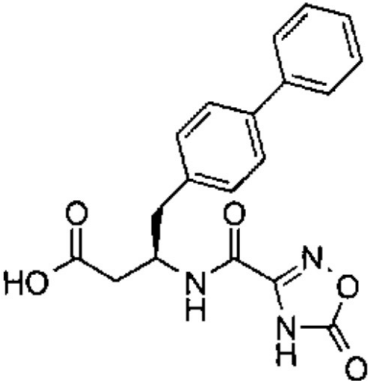
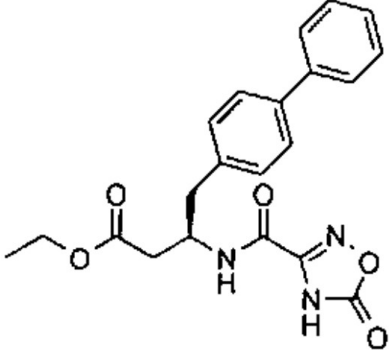
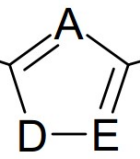
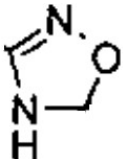
Novedad (Art 16 D486)

Grupo inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto de la fórmula (I)...*” en donde los sustityentes son como se encuentran definidos (ver pág. 217 del radicado No. 12-124759-00000-0000)

1-Equivalente a la solicitud Internacional No. WO2010136493.
2URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010136493&KC=&FT=E&locale=en_EP

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
	 y su material de partida:  (compuestos 4-11, 5-57 y 5-70; reivindicaciones 1, 13 y 16-19)
	
R ¹⁰ es O-R ¹¹ siendo R ¹¹ H	C=O
G es -(O)C-OR ⁷¹ siendo R ⁷¹ H o alquilo C ₂	COOH y COOCH ₂ CH ₃
R ⁴⁰ , R ⁵⁰ y R ⁶⁰ son H	H
R ³⁰ es R ³² C _u H _{2u} - sien u = 1 y R ³² = fenilo, opcionalmente sustituido con R ³³ , siendo R ³³ = fenilo	CH ₂ -Ph-Ph

De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con el documento D1, puede observarse que todas las características técnicas esenciales se encontraban divulgadas en dicho documento D1. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva, o carece de novedad.

Las reivindicaciones dependientes 5 – 7, 10, 11 y 13 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO2011-165101	1, 5 – 7, 10, 11 y 13	Novedad

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 del día siguiente 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.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-03

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165101-00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:58:17 Dep: 2020 DIR.NUEVASCH
Tra: 11 PATENTE/II Evo: 378 FASENACIONAL:
Act: 411 PRESENTACION Folios: 364

Act: 411 PRESENTACION Folios: 405



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS AMINO-PROPIÓNICOS SUSTITUIDOS COMO
INHIBIDORES DE NEPRILISINA.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de noviembre de 2011

P2011/000208



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000208

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/057247

Fecha Mayo 26, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/136493

Fecha Diciembre 02, 2010

6

Título (54) DERIVADOS AMINO-PROPIÓNICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA.

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, C07D 239/36, C07D 261/18, C07D 271/06, C07C 233/47, A61K 31/21, A61K 31/435.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

Mayo 28, 2009

Noviembre 20, 2009

Abril 16, 2010

(31) Número de Solicitud

61/181,756

61/263,145

61/324,943

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre de 2011

excreción fraccionaria de sodio, en la velocidad del flujo urinario, y en el índice de filtración glomerular [véase *J Clin Pharmacol*, Volumen 27, página 927 (1987)]. Sin embargo, el péptido natriurético auricular (ANP) tiene una corta vida media en la circulación, y se ha
5 demostrado que la endopeptidasa neutra (NEP) en las membranas de la corteza renal es la principal enzima responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, Volumen 9, página 173 (1988)]. Por consiguiente, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) deben aumentar los niveles en plasma del péptido
10 natriurético auricular (ANP) y, por consiguiente, se espera que induzcan los efectos natriuréticos y diuréticos.

Esta enzima está involucrada en la descomposición de varios oligopéptidos bioactivos, disociando los enlaces peptídicos sobre el
lado de amino de los residuos de aminoácidos hidrofóbicos. Los
15 péptidos metabolizados incluyen los péptidos natriuréticos auriculares (ANP), bombesina, bradiquinina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P, y péptido intestinal vasoactivo. Algunos de estos
péptidos tienen potentes funciones vasodilatadoras y de neuro-
20 hormonas, actividad diurética y natriurética, o median los efectos del comportamiento.

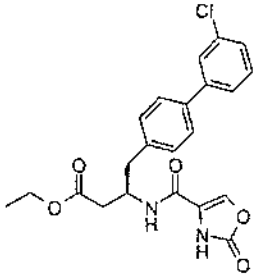
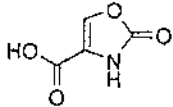
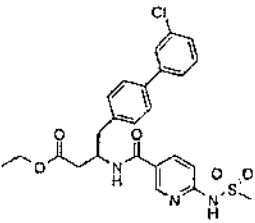
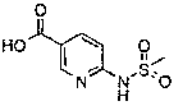
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION:

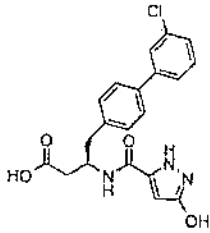
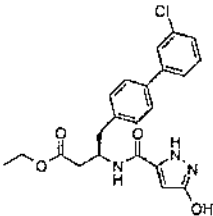
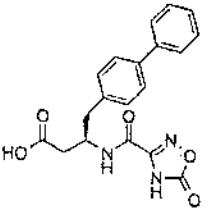
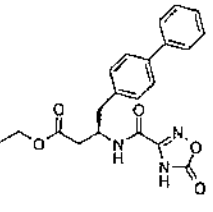
El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de la
25 endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima

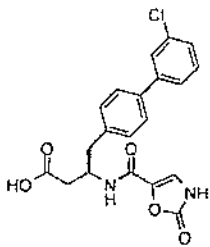
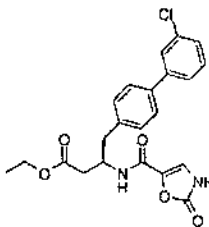
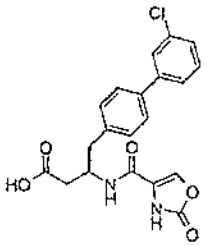
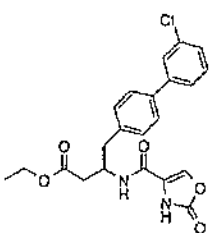
degradante del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, mediante la inhibición de la degradación de los mismos hasta metabolitos menos activos.

Los compuestos de esta invención, por consiguiente, son particularmente útiles para el tratamiento de las condiciones y los trastornos que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

Por consiguiente, los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos. Por consiguiente, en particular los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
5	carboxamido)- butanoato de (R)- etilo	HATU		
10 Ejemplo 4-11	 4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-3-(2-oxo-2,3- dihidro-oxazol-4- carboxamido)- butanoato de (R)- etilo	 Intermediario 19 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.79 min (D)	429.1
20 Ejemplo 4-12	 4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-3-(6-(metil-	 Intermediario 15	1.81 minutos. (D)	516.2

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
5	hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-butanoico				
10					
15	Ejemplo 5-56  ácido R-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxamido)-butanoico		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.52 minutos. (D)	400.2
20					
25	Ejemplo 5-57  ácido R-4-(bifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.77 minutos. (D)	368.2

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
5	3-(3-hidroxi-isotiazol-5-carboxamido)-butanoico				
10					
15	Ejemplo 5-69  ácido R-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamido)-butanoico		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.79 minutos. (D)	401.2
20					
25	Ejemplo 5-70  ácido R-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamido)-butanoico		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.62 minutos. (D)	401.1