

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-022477- -00001-0000

Fecha: 2008-10-29 16:14:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

AS. 100106145

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF.: Expediente No. 08 022.477 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL

Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/GB2006/002990.

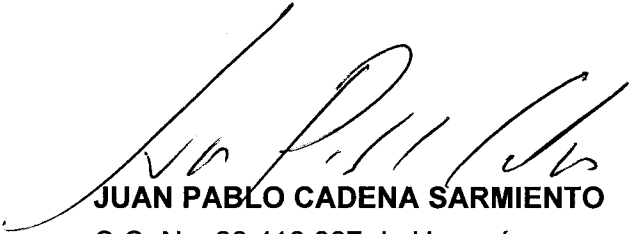
a nombre de: **ASTRAZENECA AB.**

Titulada: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO AGENTES TERAPÉUTICOS.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 08-70,546 por valor de \$420.000.

De la Señora Jefe atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Cra 7 No. 71-21 Torre B, Piso 4

Bogotá, 29 de octubre de 2008

MEV/CAG/jpg

106 145 157
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-022477- -00001-0000

Fecha: 2008-10-29 16:14:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 70,546
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2008

**** CONSIGNACION ****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	70585575	03/09/2008	23,948,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
	TOTAL :	420,000.00

SUM: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

#158



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 08 022477

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **592** DE

FECHA **30 DE MAYO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **28 DE AGOSTO 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 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

ASUNTO	Radicación	08 022 477
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	07

00573

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

No. Solicitud Internacional PCT/GB2006/002990
Fecha de Presentación Internacional 09/Agosto/2006

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:	Folios 79 a 134	03/Marzo/2008
Reivindicaciones:	Folios 135 a 142	03/Marzo/2008
Prioridad:	GB 0516661.6	13/Agosto/2005

2. Análisis de la Prioridad

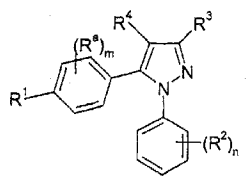
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de pirazol como agentes terapéuticos".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar sales de 1,5-diarilpirazol-3-carboxamidas, útiles para el tratamiento de la obesidad, desordenes siquiátricos y neurológicos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y compuestos específicos derivados de la formula I y sus sales de metasulfonato, una sal de hemi-1,5-naftalenodisulfonato, una sal de 1,2 de acido etanodisulfonico, una sal de clorhidrato o una sal de sulfato de hidrogeno.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/415

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de la reivindicación 6 no es patentable de acuerdo con el Art 14.

No obstante las reivindicaciones 4 y 8 se encabezan como compuesto, este es definido en términos de su uso por lo tanto no es patentable de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 3 no es concisa porque las definiciones de R^7 y R^8 incluyen géneros funcionales como heterociclo aromático, heterociclo saturado y heterociclo parcialmente insaturado, sin definir los heterociclos específicos. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 5 se refiere a una formulación farmacéutica, donde sus ingredientes se definen según su función dentro de la formulación. Se recuerda al solicitante que una composición se define en términos de sus ingredientes y sus proporciones.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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 prioridad: Agosto 13 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO03/020217	Novel pyrazole analogs acting on cannabinoid receptors	13/Marzo/2003
D2	US5,462,960	Pyrazole-3-carboxamide derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions in which they are present	31/Octubre/1995

D1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03020217A2&K=C=A2&FT=D&ND=1&date=20030313&DB=&locale=en> EP divulga (pág. 1, renglones 1 – 9;

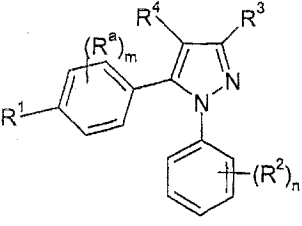
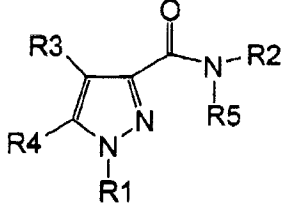
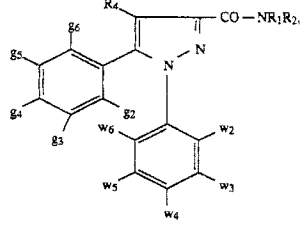
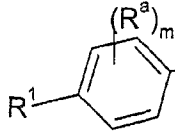
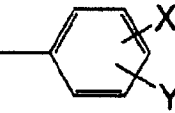
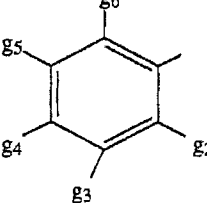
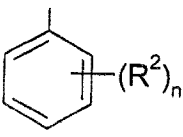
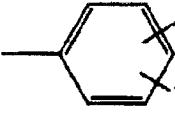
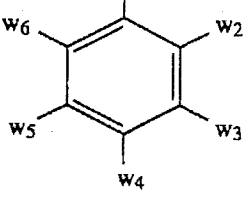
D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=19951031&DB=&locale=en_EP&CC=US&NR=5462960A&KC=A&ND=1 divulga (Col. 2, renglones 33 – 39; col. 21 - 22, reivindicación 1) un compuesto de la fórmula I con afinidad a los receptores canabinoides y sales como el clorhidrato, metanosulfonato, sulfato de hidrogeno.

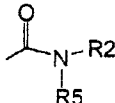
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 consiste en un compuesto de la formula I, en forma de sal de metanosulfonato, una sal hemi-1,5-naftalenodisulfonato o una sal 1,2 de ácido etanodisulfónico, en donde: m, n, R¹, R², R³, R₄ y R^a son como se indica en la reivindicación 3.

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula: 	Compuestos de fórmula: 	Compuestos de formula 
	R4: -(CH ₂) _n -Z n: 0 Z:  O R4: -Ph-(CH ₂) _n -Z n: 0-7	
R ¹ representa un grupo C ₁₋₃ alcoxi, C ₁₋₃ alcoxi sustituido	X: alcoxi, Z: O(CH ₂) _n NX ₁ X ₂ , SO ₂ NX ₁ X ₂ n: 0-6	g1, g2, g3, g4, g5 y g6: alcoxi, g4 puede ser fenil.
R ^a representa halo, C ₁₋₃ alcoxi, C ₄₋₆ alcoxi, C ₁₋₆ alquilo	Y: halógeno, alcoxi, nitro, ciano, alquilo,	g1, g2, g3, g4, g5 y g6: H, halógeno, C ₁₋₃ alquilo, C ₁₋₃ alcoxi, nitro.
m es 0, 1, 2 o 3.	2	0 - 5
	R1: -(CH ₂) _n -Z n: 0 Z: 	
R ² representa un grupo C ₁₋₃ alquilo, C ₁₋₃ alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano o halo.	Alquilo, alcoxi, -OH, nitro, ciano, halógeno.	W2, W3, W4, W5, W6: H, halógeno, C ₁₋₃ alquilo, C ₁₋₃ alcoxi, nitro.
n es 0, 1, 2 o 3.	2	0-5

Características esenciales	D1	D2
R^3 representa X-Y-NR ⁵ R ⁶ . X: CO Y: NH opcionalmente sustituido con C ₁₋₃ alquilo R ⁷ : C ₁₋₆ alquilo, C ₃₋₁₅ cicloalquilo opcionalmente sustituido, - (CH ₂) ₁ (fenil) _s , heterocíclico saturado de 5 – 8 miembros con un N y opcionalmente un O, S o N, - (CH ₂) ₁ Het R ⁸ : C ₁₋₆ alquilo, C ₃₋₁₅ cicloalquilo opcionalmente sustituido, - (CH ₂) ₁ (fenil) _s , heterocíclico saturado de 5 – 8 miembros con un N y opcionalmente un O, S o N, - (CH ₂) ₁ Het	 R2: anillo carbocíclico de 4 - 7 miembros, anillo aromático de 4 – 7 miembros, anillo heteroaromático de 5 – 7 miembros. R5: H, alquilo, alquilo sustituido.	$\cdot \text{CO} - \text{NR}_1\text{R}_2$ R1: C ₁₋₆ alquil, H R2: -NR ⁵ R ⁶ R5: C ₁₋₆ alquilo, fenil, C ₃₋₈ cicloalquil, R5 y R6 con el N forman un heterociclo saturado o insaturado.
R^4 representa H, halo, hidroxí, ciano, C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alcoxi C ₁₋₆ alquilenó; opcionalmente sustituidos como lo indica la reivindicación 3.	R3: H, halógeno, -OH, ciano, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituidos.	R ₁ es H, (C ₁ -C ₆)alquilo, halógeno o ciano.
En forma de sal de metanosulfonato, una sal hemi-1,5-naftalenodisulfonato o una sal 1,2 de ácido etanodisulfónico.	Sal fisiológicamente aceptable	Sales farmacéuticas como: clorhidrato, metanosulfonato, sulfato de hidrógeno

D1 se considera el estado de la técnica más cercano porque divulga compuestos similares derivados pirazol, que actúan en los receptores cannabinoides CB1 y/o CB2 (pág. 1, renglones 1 – 9; pág. 40 – 54, reivindicación 1, pág. 57, reivindicaciones 5 – 6).

Los compuestos reivindicados difieren de los de D1 en que no se divulgan las sales de metanosulfonato, hemi-1,5-naftalenodisulfonato o 1,2 de ácido etanodisulfónico de los compuestos de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es: “cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para proporcionar compuestos alternativos y sus sales con actividad en los receptores cannabinoides”.

Sin embargo D2 (Col. 2, renglones 33 – 39; col. 21 - 22, reivindicación 1) divulga derivados de pirazol estructuralmente similares a los reivindicados donde se incluyen sus sales clorhidrato, metanosulfonato, sulfato de hidrógeno entre otras, que presentan afinidad por los receptores cannabinoides.

De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona normalmente versada en la materia, enfrentada al problema de proporcionar compuestos alternativos con actividad en los receptores cannabinoides y sus sales, realizar modificaciones a los compuestos de pirazol de D1 teniendo en cuenta las enseñanzas de D2 con razonable expectativa de obtener compuestos con actividad en los receptores cannabinoides, así como la obtención de sales como las divulgadas en D2 sin presentar ningún efecto inesperado. Además es conocido en el campo técnico que la formación de sales de un compuesto aumenta la solubilidad, característica deseable en el campo farmacéutico¹. Por lo cual se considera obvia.

(1) REMINGTON A., “Remington Farmacia”, Tomo 1, Edición 19, 1995, Pág.: 284 – 285

Puesto que los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2 son derivados de la formula markush I y no se evidencia ningún efecto técnico inesperado con la obtención de las sales de los mismos, con tampoco se considera que tengan nivel inventivo.

Conclusión:

La reivindicación 3 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

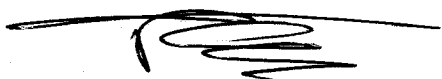
9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03/020217	1 - 3	Nivel Inventivo
D2	US5,462,960	1 - 3	Nivel Inventivo

Se aclara que 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.

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

19 ENE 2012

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra. P. Villate
Revisado por: Consuelo Leguizamón. o c ut

$$\log K_s = \frac{\Delta H}{2,3RT} + J \quad (4)$$

donde J es una constante. Una forma más útil de esta ecuación es

$$\log \frac{K_{s,T_2}}{K_{s,T_1}} = \frac{\Delta H(T_2 - T_1)}{2,3RT_1T_2} \quad (5)$$

donde K_{s,T_1} es la solubilidad de saturación a temperatura absoluta T_1 y K_{s,T_2} es la solubilidad a temperatura T_2 . Mediante el uso de la ecuación 5, si se conoce ΔH y la solubilidad a una temperatura, puede calcularse la solubilidad a cualquier otra temperatura.

Efecto de la temperatura. Como vemos en la ecuación 4, la solubilidad de un sólido en un líquido depende de la temperatura. Si en el proceso de solución, se absorbe calor (como lo demuestra la reducción en la temperatura), ΔH es por convención positiva y la solubilidad del soluto aumentando la temperatura. Esto ocurre con casi todas las sales, como se ve en la figura 16-2, donde la solubilidad del soluto es la ordenada y la temperatura es la abscisa, y la línea que une los puntos experimentales representa la curva de solubilidad para ese soluto.

Si un soluto emite calor durante el proceso de solución (como lo demuestra el aumento de temperatura), ΔH es por convención negativa, y la solubilidad disminuye al aumentar la temperatura. Esto ocurre con el hidróxido de calcio y, a temperaturas mayores, con el sulfato de calcio. (Debido a la poca solubilidad

de estas sustancias no se incluyen sus curvas de solubilidad.) Cuando no se absorbe ni se emite calor, la solubilidad no está afectada por la variación de temperatura, como casi ocurre con el cloruro de sodio.

En general, las curvas de solubilidad son continuas siempre que la composición química de la fase sólida en contacto con la solución no se modifique, pero si hay una transición de la fase sólida de una forma a otra se forma una interrupción o ruptura en la curva. Esto ocurre con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, que se disuelve con absorción de calor hasta una temperatura de $32,4^\circ$, cuando se produce una transición de la fase sólida al sulfato de sodio anhidro, Na_2SO_4 , que se disuelve con producción de calor. Este cambio se observa por el aumento de la solubilidad de la sal hidratada hasta $32,4^\circ$, pero más allá de esta temperatura la solubilidad disminuye.

Estos efectos de la temperatura pueden preverse en la ecuación 4. Cuando el calor de la solución es negativo, lo que significa que se libera energía durante la disolución, la relación entre $\log K_s$ y $1/T$ se tipifica en la figura 16-3 (Curva A), donde al aumentar $1/T$, aumenta $\log K_s$. Vemos que al aumentar la temperatura (T misma aumenta al ir hacia la izquierda en la figura 16-3A) disminuye la solubilidad. Por otra parte, cuando el calor de la solución es positivo —o sea cuando se absorbe calor en el proceso de solución— la relación entre $\log K_s$ y $1/T$ se tipifica en la figura 16-3B, donde al aumentar la temperatura (con disminución de $1/T$), la solubilidad aumenta.

Efecto de las sales. La solubilidad de un no electrólito en agua generalmente disminuye o aumenta con el agregado de un electrólito; pocas veces no se altera la solubilidad. Cuando la solubilidad del no electrólito disminuye, el efecto se llama "salting-out" (precipitación salina); si aumenta, se describe como "salting-in". Por lo general los electrólitos inorgánicos disminuyen la solubilidad, aunque esta generalización tiene algunas excepciones.

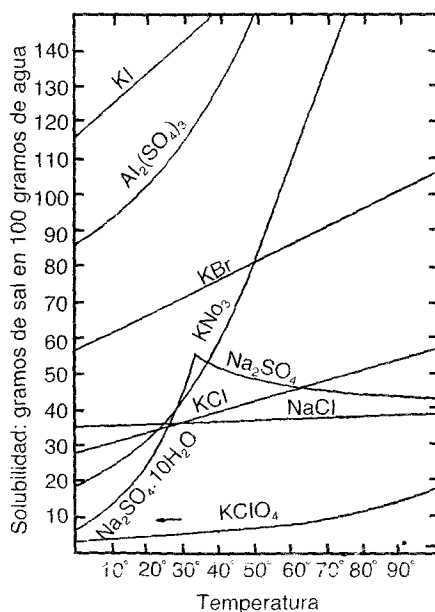


Fig. 16-2. Efecto del calor sobre la solubilidad.

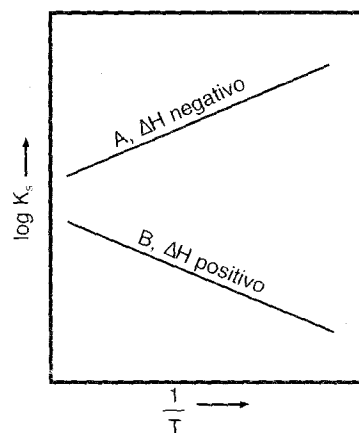


Fig. 16-3. Relación tipificada entre el logaritmo de la solubilidad de saturación y la inversa de la temperatura absoluta.

167
165

El "salting out" se produce porque los iones del electrólito agregado interaccionan con moléculas de agua y en cierto modo reducen la cantidad de agua disponible para la solución del no electrólito. (Véase la sección sobre *Termodinámica del proceso de solución*, pág. 293, para otro punto de vista.) Cuanto mayor es el grado de hidratación de los iones, más disminuye la solubilidad del no electrólito. Por ejemplo, si comparamos el efecto de cantidades equivalentes de cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de rubidio y cloruro de cesio (todos pertenecientes a la familia de los metales alcalinos y con el mismo tipo de valencia), observamos que el cloruro de litio disminuye la solubilidad de un no electrólito en grado máximo, y que el efecto de "salting out" disminuye en el orden dado, que es también el orden del grado de hidratación de los cationes; el ion de litio, que es el más pequeño y por ello tiene la máxima densidad de carga positiva por unidad de área de superficie (véase también el capítulo 13 en *Valores de electronegatividad*), es el más hidratado de los cationes y el ion de cesio es el menos hidratado. El "salting out" es frecuente en las operaciones farmacéuticas.

El "salting in" es común cuando las sales de varios ácidos orgánicos o las sales de amonio sustituidas orgánicamente se agregan a soluciones acuosas de no electrólitos. En el primer caso el efecto solubilizante se asocia al anión, y en el segundo al catión. En ambos casos, la solubilidad aumenta junto con la concentración de sal añadida. El aumento de la solubilidad puede ser relativamente grande y llega en ocasiones a varias veces la solubilidad del no electrólito en agua.

Solubilidad de solutos que contienen dos o más especies. En casos donde la fase de soluto consiste en dos o más especies (como en una sal inorgánica ionizable), cuando el soluto entra en solución, la fase en solución contiene a menudo cada una de estas especies como entidades discretas. Para una de estas sustancias, AB , podemos escribir la siguiente relación para el proceso de solución.



Como hay equilibrio entre las fases de soluto y solución saturada, la ley de acción de masas define una constante de equilibrio, K_{eq}

$$K_{eq} = \frac{a_{A(solución)} \cdot a_{B(solución)}}{a_{AB(sólido)}} \quad (6)$$

donde $a_{A(solución)}$, $a_{B(solución)}$ y $a_{AB(sólido)}$ son las actividades de A y B en solución, y de AB en la fase sólida. Recordemos que la actividad de un sólido se define como la unidad, y que en una solución muy diluida, es decir con una sal ligeramente soluble, las actividades pueden sustituirse por las concentraciones, con lo cual la ecuación 6 se transforma en:

$$K_{eq} = C_A C_B$$

donde C_A y C_B son las concentraciones de A y B en solución. K_{eq} en esta situación tiene un nombre especial: *producto de solubilidad*, K_{ps} .

$$K_{ps} = C_A C_B \quad (7)$$

Esta ecuación es teóricamente cierta sólo para sales ligeramente solubles.

Como ejemplo de este tipo de solución, consideremos la solubilidad del cloruro de plata. Podemos escribir:

$$K_{ps} = [Ag^+][Cl^-]$$

donde los corchetes [] designan las concentraciones.

Esta constante K_{ps} es el producto de solubilidad; a 25° tiene un valor de $1,56 \times 10^{-10}$, y las concentraciones de iones de plata y cloruro se expresan en moles/litro. El mismo valor numérico se aplica también a las soluciones de cloruro de plata que contienen un exceso de iones de plata o cloruro. Si las concentraciones de iones de plata aumentan con el agregado de una sal de plata soluble, la concentración de iones cloruro debe disminuir hasta que el producto de las dos concentraciones vuelva a ser numéricamente igual al producto de solubilidad. Para que disminuya la concentración de iones cloruro se precipita cloruro de plata y esto disminuye su solubilidad. En forma similar el aumento de concentración de iones cloruro por el agregado de un cloruro soluble hace disminuir la concentración de iones de plata hasta que se llega al valor numérico del producto de solubilidad. Esta disminución de la concentración de iones de plata se debe a la precipitación de cloruro de plata.

La solubilidad del cloruro de plata en una solución acuosa saturada de la sal puede calcularse aceptando que la concentración del ion de plata es la misma que la concentración del ion cloruro, ambas expresadas en moles/litro y que la concentración de cloruro de plata es numéricamente la misma ya que cada molécula de cloruro de plata da lugar a un ion de plata y un ion cloruro. Dado que

$$[AgCl \text{ disuelto}] = [Ag^+] = [Cl^-]$$

la solubilidad de $ClAg$ es igual a $\sqrt{1,56 \times 10^{-10}}$, que es $1,25 \times 10^{-5}$ mol por litro. Multiplicando esto por el peso molecular del cloruro de plata (143) obtenemos una solubilidad aproximada de 1,8 mg/litro.

Para una sal del tipo Cl_2Pb la expresión del producto de solubilidad toma la forma

$$[Pb^{2+}][Cl^-]^2 = K_{ps}$$

y para As_2S_3 sería

$$[As^{3+}]^2[S^{2-}]^3 = K_{ps}$$