

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-249372- -4	FECHA: 2014-07-18 10:40:59
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 12
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 13-249372- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 8591
 Folios: 12

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/EP2012/001737				
Fecha de Presentación Internacional	23/04/2012				

1 . Documentos estudiados:

Descripción: Radicado N° 13-249372-00000-0000 21/10/2013

Reivindicaciones: Radicado N° 13-249372-00000-0000 21/10/2013

Prioridad: US 61/517.582 21/04/2011

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 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiará la totalidad del capítulo reivindicatorio (29 reivindicaciones).

Título de la solicitud: PIRAZOLO[4,3-d]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proveer compuestos inhibidores de SYK, LRRK2 o MYLK para el tratamiento de enfermedades y condiciones inflamatorias, autoinmunes, alérgicas y desórdenes oculares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pirazolo[4,3-d]pirimidinas inhibidores de cinasas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7D 487/04.

4 . Excepciones de patentabilidad (Art 20 D486 literal a)-d))

El objeto de las reivindicaciones 18 a 26 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de las reivindicaciones 16 y 17 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6 . De la solicitud de patente

Título

El título debe mencionar el grupo principal y sustituyentes relevantes del compuesto objeto de la solicitud y no hacer alusión a su utilidad terapéutica o la actividad farmacológica. Favor hacer la corrección del caso.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones no son concisas puesto que hay un número elevado de significados para los grupos sustituyentes, especialmente de R1, R2, R3, A, resultando en un gran número de compuestos que pueden no estar soportados en la descripción, específicamente, en los ejemplos. Favor hacer las restricciones pertinentes.

De igual manera, el grupo R2 en la reivindicación 12 que está identificado como: X2-L3-Y2 ó X2-L3-Y2-L4-Z2, aunque es específico en relación a los significados dados en la reivindicación 1, de todas maneras se sigue reclamando un número alto de compuestos que pueden no estar soportados suficientemente por la descripción. Se sugiere combinar las reivindicaciones 12 y 13 con el fin de especificar aún más la parte característica de las mismas y que concuerde con lo revelado en los ejemplos, especialmente los que fueron ensayados (Págs. 334 a 339). Lo mismo sucede con las reivindicaciones 8 y 9 que se deben combinar para especificar el grupo R1.

Se encuentran términos que no son concisos, por ejemplo: “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “heteroalquilo”, “cicloalquilo”, “alquilcicloalquilo”, “heteroalquilcicloalquilo”, “aralquilo” “opcionalmente sustituido” entre otros, los cuales no especifican el número de carbonos, ni heteroátomos, posiciones, puntos de unión al grupo principal, si las cadenas alquílicas son lineales o ramificadas y tampoco se establecen las posibles sustituciones.

Las reivindicaciones 14 y 29 reclaman un listado de compuestos bastante extenso que no se encuentra suficiente soportado por la descripción, de hecho, todos los compuestos no se encuentran entre los que fueron objeto de ensayo. Favor hacer las respectivas restricciones.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Compuestos de fórmula I
- 2° Compuestos de fórmula II, IIIa o IIIb

Por lo tanto, esta invención presenta 2 diferentes conceptos técnicos comunes inventivos así:

- Grupo I: Reivindicaciones 1 a 15. Un compuesto de fórmula I, una composición que comprende el compuesto de fórmula I
- Grupo II: Reivindicaciones 27 a 29. Un compuesto de fórmula II, IIIa o IIIb

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

8. 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: 17 de septiembre de 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9829413	"3-aryl substituted pyrazolo[4,3-d]pyrimidine derivatives"	9/Julio/1998
D2	EP1348707	"Pyrazolo[4,3-d]pyrimidines, processes for their preparation and methods for therapy"	1/Octubre/2003
D3	WO02074774	"Cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase inhibitors"	26/Septiembre/2002
D4	US6531475	"CRF receptor antagonists and methods relating thereto"	11/Marzo/2003
D5	Jun Yuan et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 pp. 2133–2136	"3-Aryl Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine Derivatives: Nonpeptide CRF-1 Antagonists"	26/Marzo/2002

El documento D1^[1] divulga compuestos derivados de pirazolo[4,3-d]pirimidina que son agonistas de los receptores CRF1 altamente selectivos y son utilizados para el tratamiento de enfermedades tales como ansiedad, depresión, estrés (Resumen, Ej. 2A).

El documento D2^[2] divulga compuestos de pirazolo[4,3-d]pirimidina, procesos para su preparación y métodos para terapia (Resumen, Ej. 7).

El documento D3^[3] divulga compuestos guanosina cíclica 3'5'-monofosfato como inhibidores

[1] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9829413A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19980709&DB=EPODOC&locale=en_EP
[2] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1348707A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20031001&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP
[3] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=02074774A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020926&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

de fosfodiesterasa (Resumen, preparaciones 71 y 72).

El documento D4^[4] divulga compuestos pirazolo[4,3-d]pirimidina (Resumen, compuestos 2'-5', Col. 37 y 38).

El documento D5^[5] divulga compuestos pirazolo[4,3-d]pirimidina y su uso como antagonistas del receptor CRF1 (Tabla 1, Compuesto 16a).

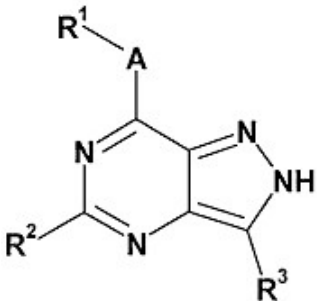
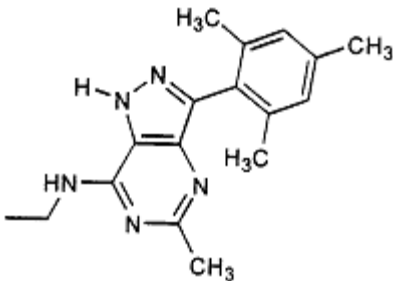
9 . Examen de patentabilidad
 (Art 14 D486)

Novedad
 (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” *(Ver página 340 del radicado N° 13-249372-00000-0000).*

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

Tabla 1

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula:  Ej. 2 A
R ¹ = alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo...	
R ² = Alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo,...	
R ³ = H, halógeno, NO2, N3, OH, SH, NH2, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo...	
A= NH, O, S, CO, NR4, CR5R6	
R ⁴ = alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo...	
R ⁵ = H, NO2, N3, OH, SH, NH2, alquilo, heteroarilo,...	
R ⁶ = H, NO2, N3, OH, SH, NH2, alquilo, alquenilo,...	

De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D1, se concluye que el compuesto de fórmula I descrito en la reivindicación 1, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada, puesto que los ejemplos (P. Ej. 2A) revelan compuestos específicos que están dentro de lo que se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva.

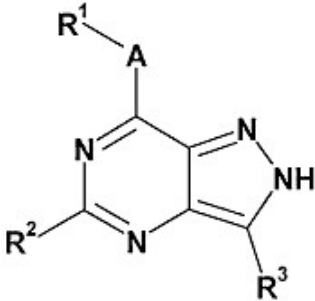
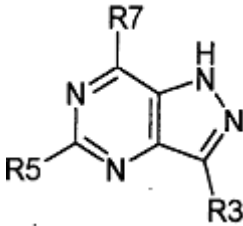
En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1. De igual manera, la reivindicación 2, también tienen características técnicas que habían sido divulgadas en el documento D1.

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” *(Ver página 340 del radicado N° 13-249372-00000-0000).*

[4] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6531475B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20030311&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP
 [5] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127521>

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

Tabla 2

Características esenciales	D2
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula:  7-bencilamino-3-isopropil-5-metilpirazolo[4,3-d]pirimidina Ej. 7
R ¹ = alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo...	
R ² = Alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo,...	
R ³ = H, halógeno, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo...	
A= NH, O, S, CO, NR ₄ , CR ₅ R ₆	
R ⁴ = alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo...	
R ⁵ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, heteroarilo,...	
R ⁶ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenilo,...	

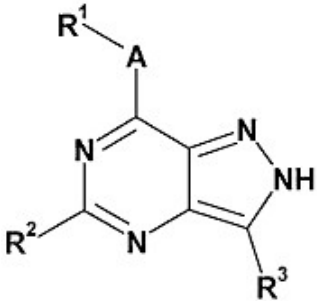
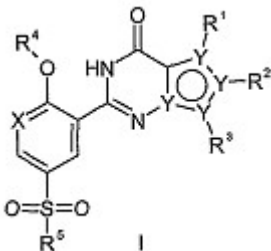
De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D2, se concluye que el compuesto de fórmula I descrito en la reivindicación 1, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada, puesto que los ejemplos (P. Ej. 7) revelan compuestos específicos que están dentro de lo que se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2. De igual manera, las reivindicaciones 2 y 6, también tienen características técnicas que habrían sido divulgadas en el documento D2.

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” *(Ver página 340 del radicado N° 13-249372-00000-0000).*

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

Tabla 3

Características esenciales	D3
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula: 
R ¹ = alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo...	7-cloro-3-etil-5-[5-(metilsulfonil)-2-propoxifenil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (Preparación 71) 3-etil-7-metoxi-5-[5-(metilsulfonil)-2-propoxifenil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (Preparación 72)
R ² = Alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo,...	
R ³ = H, halógeno, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo...	
A= NH, O, S, CO, NR ₄ , CR ₅ R ₆	
R ⁴ = alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo...	
R ⁵ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, heteroarilo,...	
R ⁶ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenido,...	

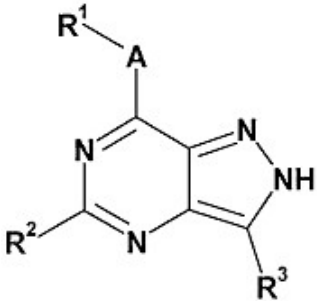
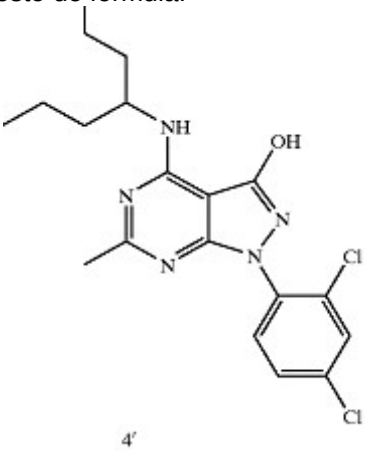
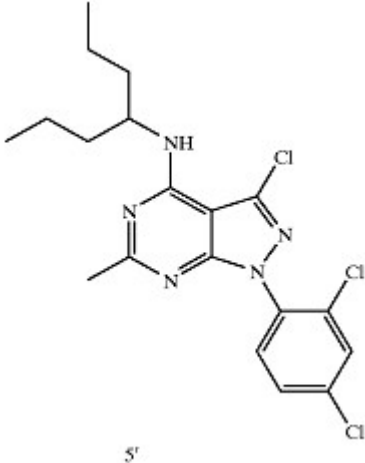
De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D3, se concluye que el compuesto de fórmula I descrito en la reivindicación 1, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada, puesto que las preparaciones 71 y 72 revelan compuestos específicos que están dentro de lo que se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3. De igual manera, las reivindicaciones 10 y 11, también tienen características técnicas que habían sido divulgadas en el documento D3.

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” *(Ver página 340 del radicado N° 13-249372-00000-0000).*

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

Tabla 4

Características esenciales	D4
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula:  
R ¹ = alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo...	
R ² = Alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo,...	
R ³ = H, halógeno, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo...	
A= NH, O, S, CO, NR ₄ , CR ₅ R ₆	
R ⁴ = alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo...	
R ⁵ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, heteroarilo,...	
R ⁶ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenilo,...	

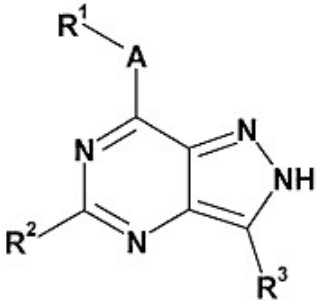
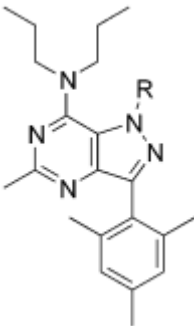
De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D4, se concluye que el compuesto de fórmula I descrito en la reivindicación 1, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada, puesto que los compuestos 2'-5' (Col. 37 y 38) revelan compuestos específicos que están dentro de lo que se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D4. De igual manera, la reivindicación 2, también tiene características técnicas que habían sido divulgadas en el documento D4.

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” (Ver página 340 del radicado N° 13-249372-00000-0000).

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

Tabla 5

Características esenciales	D5
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula: 
R ¹ = alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo...	
R ² = Alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo,...	
R ³ = H, halógeno, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo...	
A= NH, O, S, CO, NR ₄ , CR ₅ R ₆	
R ⁴ = alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo...	
R ⁵ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, heteroarilo,...	
R ⁶ = H, NO ₂ , N ₃ , OH, SH, NH ₂ , alquilo, alquenilo,...	

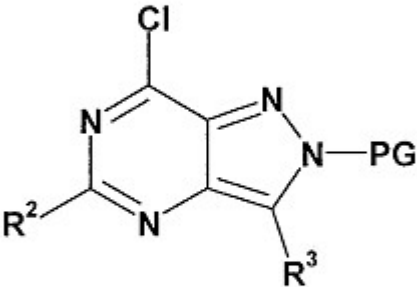
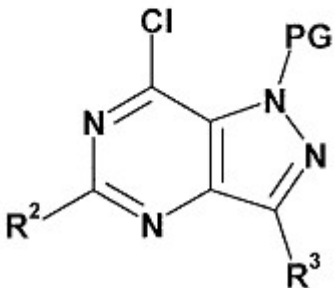
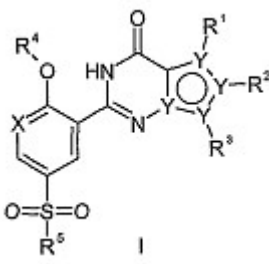
De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D5, se concluye que el compuesto de fórmula I descrito en la reivindicación 1, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada, puesto que el compuesto 16a es un compuesto específico que está dentro de lo que se reclama en la presente solicitud y se emplea como antagonista de CRF1. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D5. De igual manera, las reivindicaciones 2 y 15, también tienen características técnicas que habían sido divulgadas en el documento D5.

La reivindicación 27 consiste en: “Un compuesto de fórmula (II), (IIIa) o (IIIb)...” (Ver página 368 del radicado N° 13-249372-00000-0000).

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

Tabla 6

Características esenciales	D3
Compuesto de fórmula (II), (IIIa) o (IIIb):  (II)  (IIIa)  (IIIb)	Compuesto de fórmula:  I 7-cloro-3-etil-5-[5-(metilsulfonil)-2-propoxifenil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (Preparación 71) 3-etil-7-metoxi-5-[5-(metilsulfonil)-2-propoxifenil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (Preparación 72)

De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 27 con la anterioridad D3, se concluye que el compuesto de fórmula II, IIIa o IIIb descritos en la reivindicación 27, ya era conocido en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada, puesto que las preparaciones 71 y 72 revelan compuestos específicos que están dentro de lo que se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto la reivindicación 27 no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 27 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3. De igual manera, las reivindicaciones 28 y 29, también tienen características técnicas que habían sido divulgadas en el documento D3.

La reivindicación 27 consiste en: “Un compuesto de fórmula (II), (IIIa) o (IIIb)...” *(Ver página 368 del radicado N° 13-249372-00000-0000).*

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

Tabla 7

Características esenciales	D4
Compuesto de fórmula (II), (IIIa) o (IIIb): <chem>Clc1nc(R2)c2c(n1)[nH]c(R3)c2</chem> (II) <chem>Clc1nc(R2)c2c(n1)[n-]([PG])c(R3)c2</chem> (IIIa) <chem>Clc1nc(R2)c2c(n1)[n-]([PG])c(R3)c2</chem> (IIIb)	Compuesto de fórmula: <chem>CCCCNC1=NC2=C(N1)C(=C(C=C2)O)N(C3=CC(=CC=C3)Cl)C3</chem> 4' <chem>CCCCNC1=NC2=C(N1)C(=C(C=C2)Cl)N(C3=CC(=CC=C3)Cl)C3</chem> 5'

De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 27 con la anterioridad D4, se concluye que el compuesto de fórmula II, IIIa o IIIb descritos en la reivindicación 27, ya eran conocidos en el estado de la técnica como se evidencia en la anterioridad encontrada, puesto que los compuestos 2'-5' (Col. 37 y 38) revelan compuestos específicos que están dentro de lo que se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto la reivindicación 27 no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 27 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D4. De igual manera, las reivindicaciones 28 y 29 también tienen características técnicas que habían sido divulgadas en el documento D4.

10. Conclusión:

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9829413	1 y 2	Novedad
D2	EP1348707	1, 2 y 6	Novedad
D3	WO02074774	1, 10, 11 y 27	Novedad
D4	US6531475	1, 2 y 27	Novedad
D5	Jun Yuan et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 pp. 2133–2136	1, 2 y 15	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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-07-22

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza