

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	08 106 847
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	14

09168

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/US2007/066605

Fecha de Presentación Internacional

13/Abril/2007

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 24 a 65	07/Octubre/2008
Reivindicaciones:	Folios 66 a 82	07/Octubre/2008
	Folios 115 a 128	21/Noviembre/2008
Prioridad:	US 60 792 099	14/Abril/2006

2. Análisis de la Prioridad

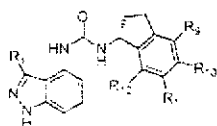
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Proceso para la preparación de indazolil-ureas que inhiben receptores vaniloide del subtipo 1 (VR1)".

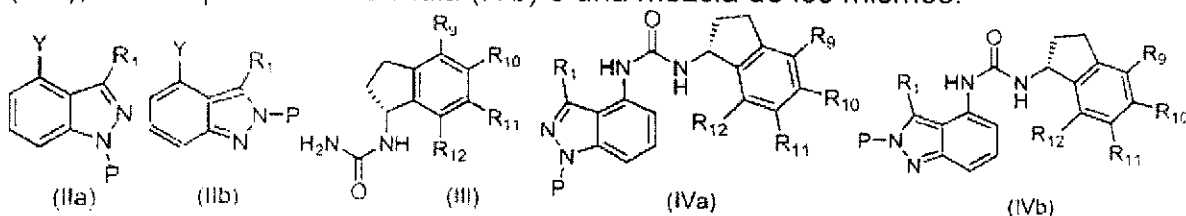
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una nueva ruta sintética, para la obtención de compuestos antagonistas del receptor vaniloide del subtipo 1 (VR1).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I),



(I), que comprende las siguientes etapas:

a) Calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en presencia de catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina, para obtener un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos.



b) Tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/416, C07D231/56.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 13, 24 y 30 no son concisas porque las definiciones de R_1 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} , R_A , R_B , P , Z_A y Z_B , en término de grupos que consisten en "alquenilo", "alcoxi", "alquilo", "alquilcarbonilo", "alquilcarboniloxi", "alquilitio", "alquinilo", "carboxi", "carboxialquilo", "cianoalquilo", "cicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilo", "heteroarilo", "heterociclo", "mercaptoalquilo", entre otros, porque para los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo no se definen los átomos de carbono que los conforman. Para los grupos heterociclo, heteroarilo, no se define el número de átomos de carbono o de miembros que los conforman, y para los "hetero" no se definen los heteroátomos que los conforman. Se sugiere definir los radicales de manera precisa de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención, así como restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

La reivindicación 1 no es concisa porque en la etapa b del procedimiento, que se caracteriza porque "trata la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I)" no ha definido las condiciones para la obtención de dicho compuesto. Se sugiere incluir las condiciones a las que se refiere en la reivindicación de acuerdo a lo soportado en la descripción.

La reivindicación 1 no se encuentra soportada en la descripción porque hace referencia a la obtención de un número ilimitado de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. En particular se observa que esta reivindicación abarca procesos que no han sido probados, por ejemplo: de acuerdo a lo la reivindicación 1 el grupo $-NH$ del indazol es protegido. De aquí se puede deducir que los grupos amino libres interfieren con la reacción. Sin embargo, en la definición de los radicales

R₁ y R₉ - R₁₂, se encuentra que estos pueden ser amino o arilo amino-sustituido. Por lo tanto, parece ser que una persona del oficio normalmente versada en la materia no podría llevar a cabo la reacción reivindicada a partir de los reactivos mencionados. 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 13 presenta una falsa dependencia, porque se habla de un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IIa y IIb, pero la reivindicación de la cual depende, número 1, hace referencia al proceso a la preparación de un compuesto de fórmula I, cuya estructura química y etapas en el proceso son totalmente diferentes. La modificación de esta reivindicación da lugar a un grupo inventivo diferente, por lo que se sugiere eliminar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

La reivindicación 24 presenta una falsa dependencia, porque se habla de un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula III, pero la reivindicación de la cual depende, número 1, hace referencia al proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, cuya estructura química y etapas en el proceso son totalmente diferentes. La modificación de esta reivindicación da lugar a un grupo inventivo diferente, por lo que se sugiere eliminar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 26 – 29 no son independientes porque incluyen las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, se sugiere reformularlas en términos de esa dependencia.

La reivindicación 30 no es clara porque la composición está definida como "útil en el proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)", lo cual se refiera al uso que puede darse al producto reivindicado, lo cual no es una característica técnica que defina la invención o aporte algo adicional al compuesto ya reclamado. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.

5. 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:

- 1) Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I). Reivindicaciones 1 - 12 y 26 – 29.
- 2) Proceso para la preparación de compuestos de fórmula IIa, IIb. Reivindicaciones 13 - 23.
- 3) Proceso para la preparación de compuestos de fórmula III. Reivindicaciones 24 - 25.
- 4) La composición que comprende el compuesto de fórmula IIa y IIb. Reivindicación 30.

El grupo inventivo 1 (proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) se encuentra divulgado en D1. El problema a ser solucionado en la necesidad de proporcionar una nueva ruta sintética, para la obtención de compuestos antagonistas del receptor vaniloide del subtipo 1 (VR1). En la solicitud se presenta una solución al

problema consistente en el grupo inventivo 1. De igual manera, se presentan procedimientos para la obtención de los reactivos a partir de los cuales se obtiene el compuesto de fórmula I, como son los compuestos de fórmula IIa, IIb y similares (grupo inventivo 2) y los compuestos de fórmula III y similares (grupo inventivo 3). Por otra parte se presenta una composición que comprende el compuesto de fórmula (IIa) y (IIb) (grupo inventivo 4), cuyas características estructurales son diferentes, con características técnicas esenciales propias, que los definen como grupos inventivos diferentes tal como se encuentra en el estado de la técnica. 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.

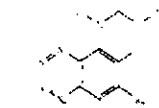
Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

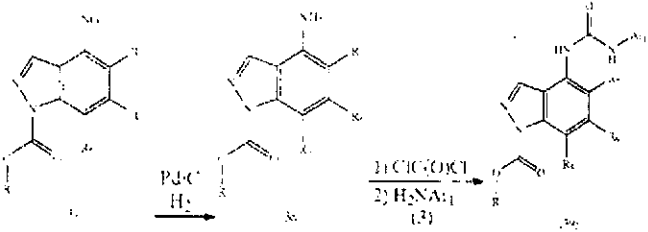
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 14 de abril de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 7 015 233	Fused compounds that inhibit vanilloid subtype 1 (VR1) receptor	16/Diciembre/2004

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2004254188A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20041216&DB=&locale=en_EP, divulga (pg. 1, pár. 0011 pg. 2 pár. 0025, pg. 13, esquema 6) un compuesto de la fórmula (I), inhibidor del receptor vaniloide del subtipo 1 VCR1



... (I), y un procedimiento para su obtención, caracterizado por:
a) Tratar el indazol de fórmula 37 con un catalizador de metales de transición como paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno para obtener indazoles de fórmula 38.
b) Procesar el indazol de fórmula 38 para obtener el indazol de fórmula 39.



7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

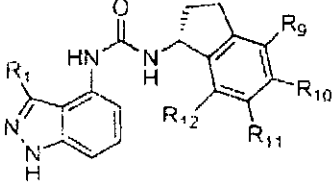
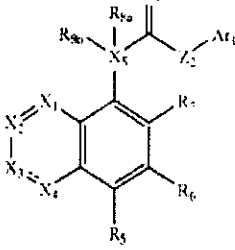
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas:

a) Calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en presencia de catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina, para obtener un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos.

b) Tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I).

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

Características esenciales	D1
Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I)  R₁ se selecciona de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN)sulfonilo; R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ independientemente seleccionados de alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN)sulfonilo, Z_A y Z_B seleccionados independientemente de H, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo	Proceso para la preparación de compuestos de  fórmula (I), donde X₂ es N; X₃ es N; X₄ es un enlace (pg. 1 pár. 0011-0013); R₅, R₆ y R₇ son H (pg. 3 pár. 0053) X₁ es -CR₃, donde R₃ se selecciona de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro, (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN)sulfonilo (pg. 2, pár. 0019); X₅ es N (pg. 1 pár. 0014); R_{9a} y R_{9b} son H (pg. 2, par. 0022-0023) Z₁ es O Z₂ es un enlace Ar₁ es dihidro-1H-indenil, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes independientemente seleccionados de alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, formilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquiltio, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalquilo, nitro (CF₃)₂(HO)C-, R_B(SO)₂R_AN-, R_AO(SO)₂-, R_BO(SO)₂-, Z_AZ_BN-, (Z_AZ_BN)alquilo, (Z_AZ_BN)carbonilo, (Z_AZ_BN)carbonilalquilo, y (Z_AZ_BN)sulfonilo, Z_A y Z_B seleccionados independientemente de H, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, arilo o arilalquilo (pg. 1, pár. 0018)
Proceso que comprende las siguientes etapas	Proceso que comprende las siguientes etapas

(pág. 13, esquema 6)	
a) Calentar una mezcla de un compuesto de fórmula (III), una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, fosfato de potasio y carbonato de cesio, y una composición que consiste en un compuesto de fórmula (IIa), un compuesto de fórmula (IIb) o una mezcla de los mismos, en presencia de catalizador de paladio y un ligando a base de fosfina, para obtener un compuesto de fórmula (IVa), un compuesto de fórmula (IVb) o una mezcla de los mismos. <chem>R1c1ccc2c(c1)n(c2)P</chem> (IIa) <chem>R1c1ccc2c(c1)n(c2)NP</chem> (IIb) <chem>R9R10R11R12c1ccc2c(c1)nc(C(=O)N)nc2</chem> (III)	a) Tratar el indazol de fórmula 37 con un catalizador de metales de transición como paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno para obtener indazoles de fórmula 38. <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8c1cc2c(c1)cnc2C(=O)OR</chem> $\xrightarrow[\text{H}_2]{\text{Pd/C}}$ <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8c1cc2c(c1)cnc2C(=O)N</chem> (38) <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8c1cc2c(c1)cnc2C(=O)N</chem> $\xrightarrow[\text{2) H}_2\text{NAr1}]{\text{1) ClCO(O)Cl}}$ <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8c1cc2c(c1)cnc2C(=O)NAr1</chem> (39) b) Procesar el indazol de fórmula 38 para obtener el indazol de fórmula 39.
b)Tratar la composición que consiste en el compuesto de fórmula (IVa), el compuesto de fórmula (IVb) o la mezcla de los mismos, bajo condiciones que proveen el compuesto de fórmula (I). <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8R9R10R11R12c1cc2c(c1)cnc2C(=O)NAr1</chem> (IVa) <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8R9R10R11R12c1cc2c(c1)cnc2C(=O)NAr1</chem> (IVb)	c) Tratar el indazol de fórmula 39 con una base para obtener los indazoles de fórmula 40. <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8R9R10R11R12c1cc2c(c1)cnc2C(=O)NAr1</chem> $\xrightarrow{\text{MeOH}/\text{NaOH}}$ <chem>R1R2R3R4R5R6R7R8R9R10R11R12c1cc2c(c1)cnc2C(=O)NAr1</chem> (40)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto de fórmula (I) de la invención y un procedimiento para su obtención.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que para la obtención de dicho compuesto se parte de un 4-cloro o 4-bromo-indazol (halo-arilo) con el grupo -NH protegido y un compuesto 2,3-dihidro-1H-indan-1-il-urea (diamida) en presencia de una base que puede ser carbonato de cesio, hidróxido de sodio o fosfato de potasio y un catalizador paladio y ligando de fosfina, mientras que en D1 se parte de un 4-amino-indazol con el grupo -NH protegido (amina) que reacciona con el compuesto 2,3-dihidro-1H-indan-1-il-amino (otra amina) y fosgeno para formar la urea.

La diferencia genera una ruta sintética diferente para la obtención de de compuestos antagonistas del receptor vaniloide del subtipo 1 (VR1) al presentado en el estado de la técnica más cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos alternativos a los ya conocidos en el estado del arte para la obtención de compuestos antagonistas del receptor vaniloide del subtipo 1 (VR1).

Sin embargo, es de conocimiento común para la persona del oficio normalmente versada en la materia que mediante la reacción de Buchwald-Hartwig¹ se pueden obtener arilaminas o arilamidas sustituidas por la reacción de un halo-arilo con una amina o una amida usando un catalizador de paladio y un ligando de fosfina en

1 Mangion, Ian; Buchwald-Hartwig Chemistry; MacMillan Group Meeting; July 30, 2002; pg. 16, 17, 21. Fís 133-139. <http://www.princeton.edu/chemistry/macmillan/group-meetings/powerpoint-ian-buchhart.pdf>

medio básico, generalmente conformado por fosfato de potasio o carbonato de cesio y calentamiento.

Además, en la reacción de Buchwald-Hartwik, el catalizador de paladio puede ser Pd₂(DBA)₃, o acetato de paladio; el ligando de fosfina puede ser Xantphos; el halógeno puede ser bromo; la reacción se puede hacer en reflujo; el solvente de la reacción puede ser tetrahidrofurano (fls 133-139).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía la reacción de Buchwald-Hartwik para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 12 y 26 -29 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 7 015 233	1 – 12 y 26 - 29	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (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
_____ **01 JUN. 2012**

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo 