

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

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN

|        |            |            |
|--------|------------|------------|
| ASUNTO | Radicación | 09 110 942 |
|        | Trámite    | 011        |
|        | Evento     | 378        |
|        | Actuación  | 519        |
|        | Oficio     |            |
|        | Folios     | 10         |

**E 1 4 1 9 3**

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/US2008/00521  
9

Fecha de Presentación Internacional

23/Abril/2008

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 12 a 309  | 07/Octubre/2009 |
| Reivindicaciones: | Folios 310 a 323 | 07/Octubre/2009 |
| Prioridad:        | US 925 931       | 24/Abril/2007   |

### 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.

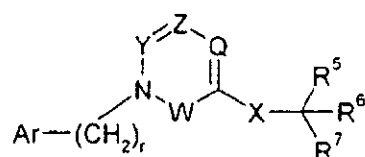
### 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agentes anti-hipertensivos de aril-imidazol de acción doble y composiciones farmacéuticas que los contienen" (modificado en el folio 380).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos nuevos que tienen actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>) y actividad de inhibición de neprilisina.

Expediente 09 110 942 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula I y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 213/64

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

El uso de las reivindicaciones 41 y 45 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

Adicionalmente, el uso de términos tales como "una herramienta de investigación" es general e impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar tales términos del pliego reivindicatorio.

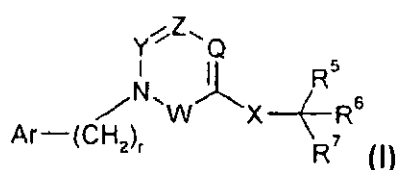
#### 5. De la Solicitud de Patente

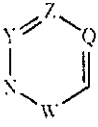
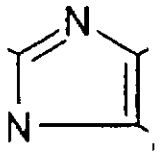
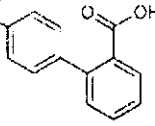
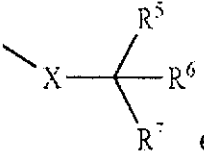
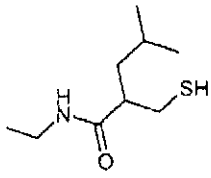
##### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. En particular, cuando menciona que: "r es 0, 1 o 2", cuando Ar se selecciona entre sus 15 posibles compuestos aromáticos adicionalmente sustituidos, en sus definiciones tales como "arilo", "-C<sub>1-6</sub>alquilo", "-C<sub>1-10</sub>alquilo", "-C<sub>1-3</sub>alquilenarilo", "-C<sub>1-3</sub>alquilenheteroarilo", "-C<sub>3-7</sub>cicloalquilo", "-C<sub>0-6</sub>alquilenmorfolina", "-O-C<sub>1-6</sub>alquilo", "-O-C<sub>3-7</sub>cicloalquilo", "-C<sub>0-6</sub>alquilen-O-R<sup>1ca</sup>", "-C<sub>1-5</sub>alquilenNR<sup>1cb</sup>R<sup>1cc</sup>", "-C<sub>0-4</sub>alquilenarilo", "-C<sub>0-4</sub>alquilenheteroarilo", "Y es -C(R<sup>3</sup>)-, Z es -N-, Q es -C(R<sup>2</sup>)- y W es una unión; Y es -N-, Z es -C(R<sup>3</sup>)-, Q es -C(R<sup>2</sup>)- y W es una unión; Y es -C(R<sup>3</sup>)-, Z es -N-, Q es -N- y W es una unión; Y es -C(R<sup>3</sup>)-, Z es -CH-, Q es -N- y W es una unión; o Y es -C(R<sup>3</sup>)-, Z es -CH-, Q es -C(R<sup>2</sup>)- y W es -C(O)-", "-C<sub>2-6</sub>alquenilo", "-C<sub>2-10</sub>alquenilo", "-C<sub>3-10</sub>alquinilo", "-C<sub>3-6</sub>cicloalquilo", "-C<sub>0-3</sub>alquilen-C<sub>3-7</sub>cicloalquilo", "-C<sub>1-12</sub>alquilen", entre otros, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos, dificultando entender el alcance de la materia reclamada en la solicitud, en el caso de heterarilo, no se define el número de miembros que los conforman, ni los posibles heteroátomos que los pueden conformar.

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

Se sugiere al 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, es decir por ejemplo cuando:



- El anillo  es , en donde Y es  $-C(R^3)-$ , y  $R^3$  es  ;
- r es 1;
- Ar es  el fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;
- La fracción  es .

Las Reivindicaciones 42 – 44 no son claras porque indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlas del pliego reivindicatorio.

La Reivindicación 37 no es clara, concisa, ni se encuentra soportada en la descripción porque no se encuentran composiciones farmacéuticas que contengan la combinación mencionada, además, utiliza los términos “diuréticos”, “bloqueantes del receptor adrenérgico” que define los componentes de la composición por su función pero no por un compuesto como tal, lo que hace que se obtenga un número indefinido de composiciones que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

La Reivindicación 38 no es clara porque mencionan un proceso de preparación pero este no se encuentra definido 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. Lo anterior aplica para la Reivindicación dependiente 39.

La Reivindicación 40 no es clara cuando emplea el término “grupo protector” ya que tal término es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

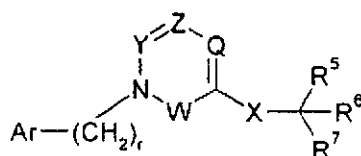
Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 5, grupos inventivos.

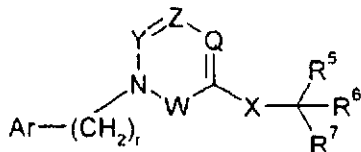
Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

**Grupo Inventivo 1:** Compuesto de fórmula:



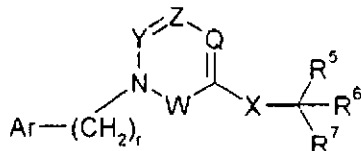
en donde Y representa  $-C(R^3)-$ , Z es  $-N-$ , Q es  $-C(R^2)-$  y W es una unión. Reivindicaciones 1 – 7, 12 – 29 y 36 – 45.

**Grupo Inventivo 2:** Compuesto de fórmula:



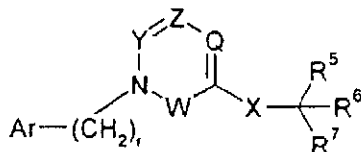
en donde **Y** representa -C(R<sup>3</sup>)-, **Z** es -N-, **Q** es -N- y **W** es una unión. Reivindicaciones 8 y 30 – 31.

**Grupo Inventivo 3:** Compuesto de fórmula:



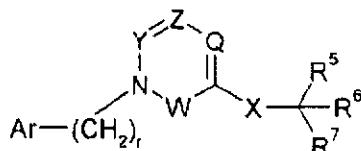
en donde **Y** representa -C(R<sup>3</sup>)-, **Z** es -CH-, **Q** es -C(R<sup>2</sup>)- y **W** -C(O)-. Reivindicaciones 9 y 32 – 33.

**Grupo Inventivo 4:** Compuesto de fórmula:



en donde **Y** representa -N-, **Z** es -C(R<sup>3</sup>)-, **Q** es -C(R<sup>2</sup>)- y **W** es una unión. Reivindicaciones 10 y 34 – 35.

**Grupo Inventivo 5:** Compuesto de fórmula:



en donde **Y** representa -C(R<sup>3</sup>)-, **Z** es -CH-, **Q** es -N- y **W** es una unión. Reivindicación 11.

El grupo inventivo 1 se encuentra divulgado en D1 y D2.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en suministrar compuestos nuevos que tienen actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>) y actividad de inhibición de neprilisina. En la solicitud se presentan 5 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los demás grupos listados, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen a los otros grupos inventivos en relación con el grupo inventivo 1, por ejemplo cuando **Y** representa -C(R<sup>3</sup>)-, **Z** es -N-, **Q** es -N- y **W** es una unión. 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.

De conformidad con los compuestos de preferencia y los ejemplos dados en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, únicamente el grupo inventivo 1 se encuentra debidamente soportado.

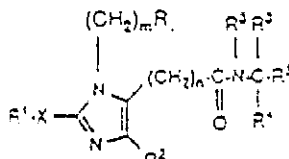
Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

## 7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación Internacional: Abril 23 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

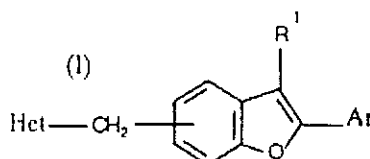
| Item | Documento | Título                                                                                  | Fecha de Publicación* |
|------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | EP0437103 | Substituted 5-(alkyl)carboxamide imidazoles                                             | 17/Julio/1991         |
| D2   | EP0505954 | N-Imidazolylmethyl benzofuran derivatives as inhibitors of angiotensin II activity.     | 30/Septiembre/1992    |
| D3   | US5616599 | Angiotensin II antagonist 1-biphenylmethylimidazole compounds and their therapeutic use | 01/Abril/1997         |

D1: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0437103&KC=&FT=E&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0437103&KC=&FT=E&locale=en_EP), divulga (página 35, renglones 60 – 72, folio 84) antagonistas del receptor de angiotensina de fórmula:

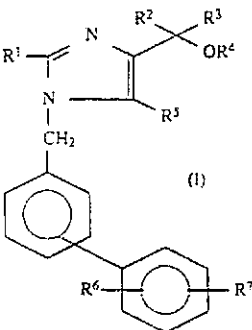


los cuales son usados en la regulación de la hipertensión y en el tratamiento de falla cardíaca congestiva, falla renal y glaucoma, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso de tales compuestos

D2: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0505954&KC=&FT=E&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0505954&KC=&FT=E&locale=en_EP), divulga (página 7, líneas 10 – 15) compuestos útiles para el tratamiento o profilaxis de hipertensión de fórmula general:



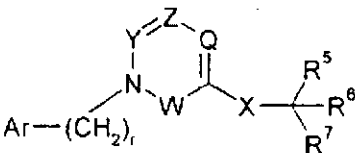
D3: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5616599&KC=&FT=E&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5616599&KC=&FT=E&locale=en_EP), divulga (página 7, líneas 10 – 15) una serie de novedosos compuestos 1-(biphenil-metil)imidazol de fórmula (I), que son antagonistas de angiotensina II. Tales compuestos presentan importante actividad hipotensiva y por lo tanto pueden ser usados en el tratamiento y profilaxis de hipertensión incluyendo enfermedades del sistema circulatorio y del corazón.



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Grupo inventivo 1: La Reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I:



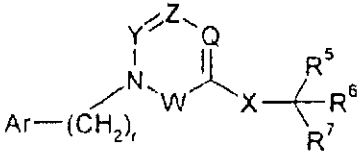
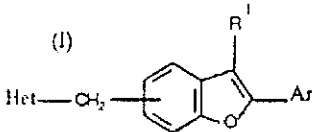
en donde r, Y, Z, W, Q, X, R<sup>5</sup> – R<sup>7</sup> son como se encuentran definidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                     | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de fórmula (I):<br>                                                                                                                                                                                                                  | (Reivindicación 1) Compuesto de fórmula (I):<br>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Y es -C(R <sup>3</sup> )-, Z es -N-, Q es -C(R <sup>2</sup> )-, W es una unión                                                                                                                                                                 | <br>(Reivindicación 1, Compuesto de fórmula (I))                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| X es -C <sub>1-12</sub> alquilen                                                                                                                                                                                                               | n es 0 – 5 (Reivindicación 1, página 28, línea 19)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| X = en el alquilen se reemplaza con una porción de -C(O)-NR <sup>4a</sup> -                                                                                                                                                                    | -C(O)NR <sup>3</sup> - (Reivindicación 1, Compuesto de fórmula (I))                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                | <br>(Reivindicación 1, Compuesto de fórmula (I))                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| r es 1                                                                                                                                                                                                                                         | m es 0 – 4 (Reivindicación 1, página 27, línea 55)                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ar es<br>R <sup>1</sup> es -CN, -COOR <sup>1a</sup> , tetrazol-5-ilo, SO <sub>2</sub> NHR <sup>1d</sup> , SO <sub>2</sub> OH, NHSO <sub>2</sub> R <sup>1b</sup> , P(O)(OH) <sub>2</sub> ;<br>R <sup>1a</sup> es H o alquilo C <sub>1-6</sub> ; | R es naftil, bifenil, fenil opcionalmente sustituidos o no, por uno a tres sustituyentes como -CN, C(O) <sub>2</sub> R <sup>3</sup> , tetrazol-5-ilo, -SO <sub>2</sub> NHR <sup>3</sup> , -SO <sub>3</sub> H, -NHSO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> , P(O)(OR <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> . (Reivindicación 1, página 27, líneas 44 – 49) |
|                                                                                                                                                                                                                                                | R <sup>3</sup> H o alquilo C <sub>1-6</sub> (Reivindicación 1,                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $R^{1d}$ es H o alquilo $C_{1-6}$ ;                                                                    | página 27, línea 57)                                                                                                                                                            |
| Y es $-C(R^3)-$                                                                                        | C (Reivindicación 1)                                                                                                                                                            |
| $R^3$ es $-C_{1-10}$ alquilo, $-C_{2-10}$ alquenilo;                                                   | X es un enlace simple- $R^1$ ;<br>$R^1$ es alquilo $C_{2-10}$ , alquenilo $C_{3-10}$ , $(CH_2)_0$ ,<br>8cicloalquil $C_{3-6}$<br>(Reivindicación 1, página 27, líneas 50 – 54). |
| Q es $-C(R^2)-$ ;<br>$R^2$ es H, Halo, $C(O)R^{2a}$ , $-C_{0-5}$ alquilen-<br>$OR^{2b}$ , $NO_2$ , CN; | $R^2$ es H, alquilo $C_{1-6}$ , Halo, CHO, $CH_2OH$ ,<br>$NO_2$ , CN, (Reivindicación 1, página 27,<br>líneas 50 – 54).                                                         |
| $R^{2a}$ es H                                                                                          | H                                                                                                                                                                               |
| $R^{2b}$ es H                                                                                          | H                                                                                                                                                                               |

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

| Características esenciales                                                                                     | D2                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de fórmula (I):<br> | Compuestos de fórmula general (I):<br><br>(Reivindicación 1) |
| Y es $-C(R^3)-$ , Z es -N-, Q es $-C(R^2)-$ , W es una unión                                                   | Het es<br>                                                                                                                                     |

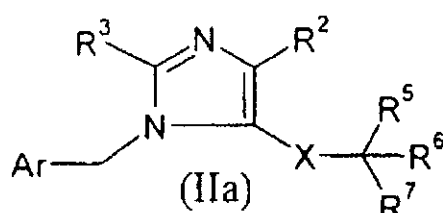
Las características **esenciales** del compuesto de fórmula (I), de la Reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1 y D2, los cuales enseñan compuestos que de conformidad con sus fórmulas generales (Reivindicación 1 de D1 y D2) y las sustituciones citadas en las Reivindicaciones respectivas, ya habían sido revelados en el mencionado arte previo.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 7, 12 – 25 y 36 – 45 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

**Nivel Inventivo (Art18 D486)**

**Grupo Inventivo 1:** La Reivindicación 26 señala el compuesto de la Reivindicación 7, que tiene la fórmula IIa:



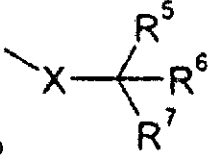
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

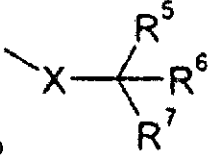
| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | D3                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <p>Compuesto de fórmula I</p> <p>(IIa)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>(ejemplo 1, compuesto 1-94 párrafos 31 y 120)</p>            |
| <p><math>R^3</math> es <math>C_2</math>alquilo</p> <p><math>R^2</math> es <math>-C_1</math>alquilen-OR<sup>2b</sup></p> <p><math>R^{2b}</math> es H</p> <p>Ar es</p>                                                                                                                                                                                                                                    | <p><math>CH_3-(CH_2)_3-</math></p> <p><math>-CH_2-OH</math></p> |
| <p><math>R^1</math> es COOR<sup>1a</sup></p> <p><math>R^{1a}</math> es <math>-C_2</math>alquilo</p> <p>X es <math>-C_{1,12}</math>alquilen-, donde al menos una porción <math>-CH_2-</math> en el alquilen se reemplaza con una porción <math>-NR^{4a}-C(O)-</math> o <math>-C(O)-NR^{4a}-</math>, donde <math>R^{4a}</math> se selecciona entre H, <math>-OH</math> y <math>-C_{1,4}</math>alquilo</p> | <p>COOt-Bu</p> <p>t-Bu</p> <p>No menciona</p>                   |

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida

en la reivindicación 26 porque divulga compuestos 1-(bi-fenil-metil)imidazol de fórmula (I), que son antagonistas de angiotensina II, como lo es el compuesto del ejemplo 1, 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-hidroximetilimidazol-5-carboxilato de metilo (compuesto 1-94 párrafos 31 y 120).

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 26 y el compuesto de



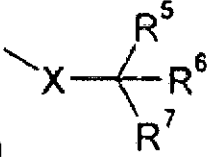
D3 consiste en que las sustituciones del grupo , entre las cuales se contempla para X -C<sub>1-12</sub>alquilen-, donde al menos una porción -CH<sub>2</sub>- en el alquilenos se reemplaza con una porción -NR<sup>4a</sup>-C(O)- o -C(O)-NR<sup>4a</sup>-, donde R<sup>4a</sup> se selecciona entre H, -OH y -C<sub>1-4</sub>alquilo y en donde las sustituciones de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son diferentes al COO-Me de D3.

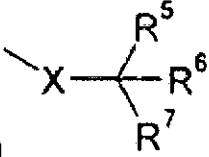
Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula (I) reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular la necesidad de compuestos con actividad antagonista del receptor de angiotensina II alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

Sin embargo, D3 también divulga diferentes soluciones a este problema técnico, entre otros el compuesto 1-[(2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil]-2-butil-4-hidroximetilimidazol-5-carboxilato de metilo (compuesto 1-94 párrafos 31 y 120) en donde el la posición 5 del anillo de imidazol se encuentra sustituido por un grupo -COO-Me.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría



diferentes sustituciones en la fracción  como una alternativa para llegar así al objeto de la Reivindicación 26 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:  
La reivindicación 26 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 27 – 29 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

| Item | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1   | EP0437103 | 1 – 7, 12 – 25 y 36 – 45   | Novedad              |
| D2   | EP0505954 | 1 – 7, 12 – 25 y 36 – 45   | Novedad              |
| D3   | US5616599 | 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

14 AGO. 2012

Elaborado por: Nelson Ricardo Velasco G  
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo

*de*