

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

Señor(a)
RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE
mde@mdelaw.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/034427				
Fecha de Presentación Internacional	5 de junio de 2015				

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	NC2016/0004908	1 de diciembre de 2016
	NC2016/0004908	1 de diciembre de 2016
	NC2016/0004908	21 de febrero de 2017
Reivindicaciones:	NC2016/0004908	1 de diciembre de 2016
	NC2016/0004908	1 de diciembre de 2016
	NC2016/0004908	21 de febrero de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/008,688 Fecha: 6 de junio de 2014	

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

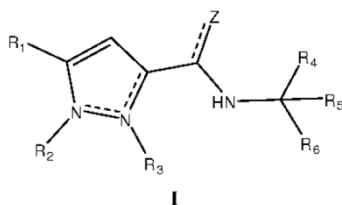
4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la 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 estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2016/0004908 del 21 de febrero de 2016).

Título de la solicitud: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 1-FENIL-5-(2,6-DIALCOXIFENIL)PIRAZOL-3-CARBOXAMIDA” (modificado Radicado N°. NC2016/0004908 del 21 de febrero de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agonistas de molécula pequeña de APJ (Radicado N°. NC2016/0004908 del 21 de febrero de 2016. Pág. 25, líneas 16 - 17), dado que APJ parece ser una diana emergente para el tratamiento de la insuficiencia cardiovascular, la fibrosis hepática, el cáncer, las angiopatías, la pancreatitis, como agente profiláctico contra la infección por VIH, la hipertensión pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Radicado N°. NC2016/0004908 del 21 de febrero de 2016. Pág. 24, líneas 24 - 25, Pág. 25, líneas 1 – 5).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y composiciones que lo contienen (Pág. 25, líneas 19 – 20; Pág. 26, líneas 1 – 3).



Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/4155; A61P7/02; A61P9/10; A61P9/12; A61P9/14; C07D231/14; C07D403/06; C07D403/12; C07D407/12; C07D413/12.

5. De la solicitud de patente

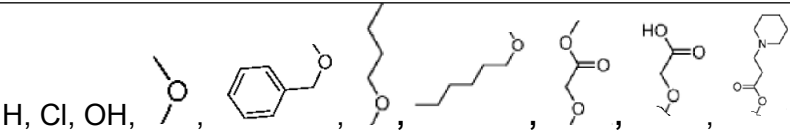
Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara toda vez que divulga el sustituyente $-(CH_2)_xRN_7R_8$ el cual no está soportado en la descripción.

El solicitante realiza corrección por error tipográfico de los sustituyentes $-(CH_2)_xCNHCOR_7$ y $-(CH_2)_xCNHCO_2R_7$ por los sustituyentes $-(CH_2)_xNHCOR_7$ y $-(CH_2)_xNHCO_2R_7$ respectivamente en el capítulo descriptivo y las reivindicaciones 1 y 2, sin embargo, estos mismos sustituyentes se encuentran en las reivindicaciones 3 – 9 y no fueron modificados. Se deben modificar estas reivindicaciones para introducir la misma corrección realizada en las reivindicaciones 1 y 2.

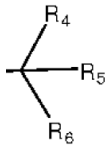
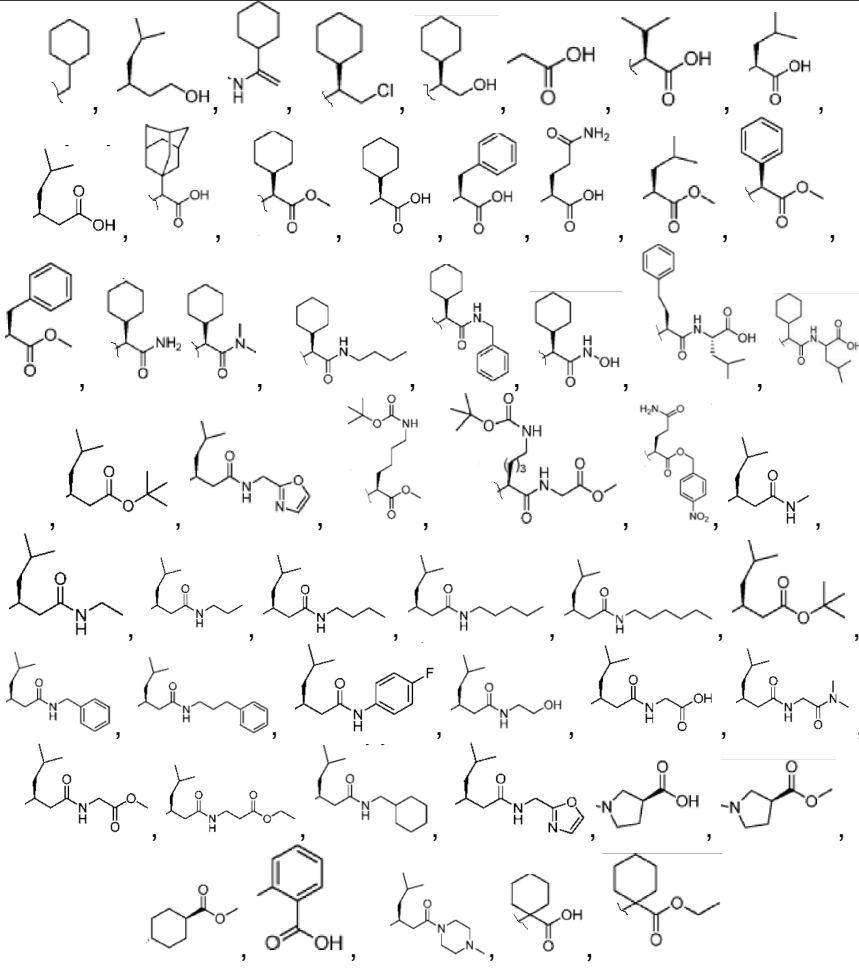
Las reivindicaciones 1 - 10 carecen de los requisitos de concisión toda vez que abarcan una amplia variabilidad estructural dentro de los radicales propuestos para cada uno de los sustituyentes del grupo farmacofórico, esto se evidencia en que el solicitante propone para los radicales A, R2, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 diversos grupos funcionales tales como sustituyentes halógeno, heteroátomos, alquilo C1-4, alquilo C1-8, cicloalquilo C1-8, alquil C1-4 (arilo), alquil C1-8 (arilo), alquil C1-4 (cicloalquilo C5-8), alquil C1-8 (cicloalquilo C3-8), cicloalquilo C3-8, alcoxi C1-8, alcoxi C1-8 arilo, anillo de 4 – 8 miembros, los cuales no necesariamente guardan relación estructural que haga obvia para una persona versada en la materia la intercambiabilidad de los mismos; de tal manera, que la materia ejemplificada y ensayada no evidencia que todos los compuestos reivindicados sean una solución al problema técnico planteado. Adicionalmente, sustituyentes dobles, tales como “alquilC1-8(cicloalquiloC3-8)” y “alcoxiC1-8arilo” no son claros debido a que no permiten establecer si al alquilo es un sustituyente del cicloalquilo o si el cicloalquilo es un sustituyente del alquilo en el primer caso, o si el alcoxi es un sustituyente del arilo o el arilo es un sustituyente del alcoxi en el segundo caso.

Con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada los compuestos favoritos corresponden a:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
A	
n	2

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

R2	<chem>-CH3,</chem> <chem>CC(C)C,</chem> <chem>CC(C)(C)C,</chem> <chem>CC(C)C(C)C,</chem> <chem>CC(C)(C)C(C)C,</chem> <chem>C1CC1,</chem> <chem>C1CCCC1,</chem> <chem>C1CCCCC1,</chem>
R6	H
 R7, R8, R9	

Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización acorde a los ejemplos.

En este punto se aclara al solicitante que, si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos ilustrados, el capítulo reivindicatorio actual corresponde a una generalización de carácter teórico, que puede involucrar una extrapolación a una cantidad mayor de moléculas con respecto a la evidencia técnica exhibida por el grupo de compuestos ensayados.

La reivindicación 1 no es clara toda vez que no expresa para el radical R6 la posibilidad de ser hidrógeno, razón por la cual los ejemplos de la descripción y los de la reivindicación 11 no se encuentran contenidos en esta, es decir, no hay sustento en la descripción para esta reivindicación. Igualmente se encuentra que los sustituyentes R4, R5 y R6 no incluyen a los compuestos de la descripción y la reivindicación 11 que contienen el grupo ciclohexilo.

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

Las reivindicaciones 1- 9 no son claras porque mencionan al grupo arilo, el cual no refiere algún tipo de sustitución, sin embargo, en los ejemplos de la descripción y en la reivindicación 11 se observan compuestos con el grupo arilo los cuales se encuentran sustituidos y los cuales no estarían contemplados en las reivindicaciones 1 - 9.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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: junio 06 de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0477049	"Amido-3-pyrazole derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them"	25/Marzo/1992
D2	WO 2013/014204	"3-HETEROAROYLAMINO-PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS"	31/Enero/2013
D3	WO 2012/166387	"NERILYSIN INHIBITORS"	06/Diciembre/2012

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de pirazol, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen y que tienen actividad sobre el sistema nervioso central , sobre el sistema cardiovascular o sobre el sistema gastrointestinal (Pág. 2, líneas 1 – 6; Pág. 9, líneas 51 - 58), así mismo, estos compuestos pueden estar en forma de sales (Pág. 7, líneas 4 - 14).

El documento D2² divulga compuestos derivados de pirazol que son inhibidores de la proteasa catepsina A, útiles en el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, falla cardíaca, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedades inflamatorias. Adicionalmente, D2 enseña proceso de preparación de estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen (Pág. 1, líneas 2 - 12).

El documento D3³ divulga compuestos derivados de pirazol que inhiben la actividad de la neprilisina, el documento también enseña métodos de preparación. Estos

1

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0477049A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19920325&DB=&locale=en_EP

2

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013014204A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20130131&DB=&locale=en_EP

3

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2012166387A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20121206&DB=&locale=en_EP#

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

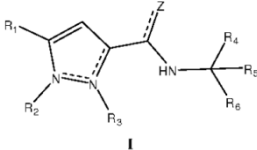
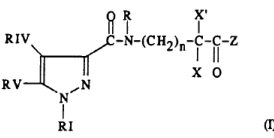
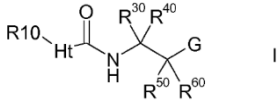
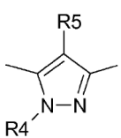
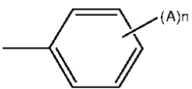
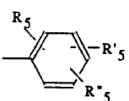
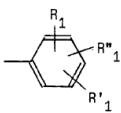
compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como hipertensio, falla cardiaca, hipertensión pulmonar y enfermedad renal (Pág. 1, líneas 7 – 11).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto representado por la Fórmula I ...” (Radicado N°. NC2016/0004908 del 21 de febrero de 2016).

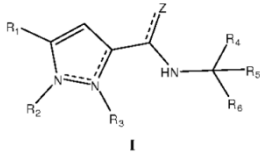
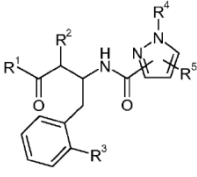
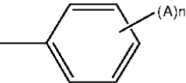
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto representado por la fórmula I:  I O una sal farmacéuticamente aceptable. X = independientemente 1-4. Z = O R3 = está ausente.	Amido-3 pirazol de formula (I):  (I) R = H n = 0 – 3 R_{IV} = H, halógeno, alquilo C1-6. (Pág. 3 - 6)	Compuesto de formula I, estereoismeros o sal fisiológicamente aceptable o solvato fisiológicamente aceptable.  I Ht =  R5 = H, halógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, NC. (Pág. 72, Reiv. 1)
R1=  A = alcoxi C1-8, alcoxi C1-8 arilo, halógeno, -O(CH2)xCO2R7. R7 y R8 = son independientemente, arilo, alquilo C1-8, cicloalquilo C3-8, H; o R7 y R8 juntos hacen un anillo de 3-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos. n = 0, 1, 2, 3, 4.	R_V =  R5, R'5 y R''5 = H, OH, halógeno, alquilo lineal o ramificado C1-4, alcoxi C1-4, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, CN, NH2, carboxi, fenilo. (Pág. 3 - 6)	R10 = R11, Het2-C(O), R14-C(O), alquilo C1-4-S(O)m- R11 = H, R14, cicloalquil C3-7, Ar y Het3 (Pág. 73, líneas 16 - 20) Ar = independiente fenilo sustituido por uno o más sustituyentes entre halógeno, alcoxi C1-6, (Pág. 75, líneas 28 – 32; Pág. 76, líneas 1 - 3)
R2 = presente o ausente y, si está presente, es arilo, alquilo C1-8, alquil C1-8 (cicloalquilo C3-8), cicloalquilo C3-8.	R_I = 	R4 = alquilo C1-7, cicloalquilo C3-7-C5H2s, Ar-C5H2s s = 0 - 3

Oficio N° 12327

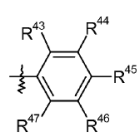
Ref. Expediente N° NC2016/0004908

	R1, R'1 y R''1 = H, halógeno, OH (Pág. 3 - 6)	(Pág. 73, líneas 10 – 11)
R4, R5 y R6 = independientemente, alquilo C1-8, alquil C1-8(arilo), alquil C1-8 (cicloalquilo C3-8), -(CH2)xRN7R8, -(CH2)xNHCOR7, -(CH2)xNHCO2R7, -(CH2)xCONR7R8, -(CH2)xCONR7(CH2)yCO2R9, -(CH2)xCONR7(CH2)yCONR7R8, -(CH2)xCONR7(CH2)yR9, -(CH2)xCOR7, -(CH2)xCO2R7, -CHR7COR9, -CHR7CONHCHR8COR9, -CONR7R8, -CO2R9; o R4 y R5 juntos hacen un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos o seleccionado entre los grupos que comprenden R6. R9 = alquilo C1-8, H, oxazol o hidroxilo. y = independientemente 1 – 3	X = H y X' = H, alquilo C1-6 lineal o ramificado, arilo, aminoalquilo C1-4, hidroxialquilo C1-4, carboxialquilo en el que el grupo alquilo es C1-4, cicloalquilo C3-7, arilalquilo en el que el alquilo es C1-4. X y X' = independientemente alquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, fenilo. X y X' = juntos forman un cicloalquilo C2-12 eventualmente sustituido por alquilo C1-3. Z = OH, alcoxy C1-6, (Pág. 3 - 6)	R30 = R31, cicloalquilo C3-7, R32-CuH2u-, Het3-CuH2u- u = 0 – 3 R31 = alquilo C1-10 sustituido una o más veces por halógeno, cicloalquilo C3-7, OH, alcoxi C1-6, NC. R32 = fenil opcionalmente sustituido, heterociclo aromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. R40 = H, alquilo C1-4. R50 = H, alquilo C1-6, OH, alcoxi C1-6. R60 = H, alquilo C1-6. G = R71-O-C(O)-, R72-N(R73)-C(O)-, NC-, tetrazol-5-il. R71 = H, alquilo C1-8 opcionalmente sustituido por alcoxi C1-6, alquilo C(O)-O- R72 = H, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, -CH2-(CH2)b-(C3-6)-cicloalquilo (Pág. 72 - 75).

Características esenciales	D3
Compuesto representado por la fórmula I:  O una sal farmacéuticamente aceptable. X = independientemente 1-4. Z = O R3 = está ausente.	Un compuesto de formula I:  (I) O sales farmacéuticamente aceptables (Pág. 103, líneas 1 - 5)
R1= 	R5 = H, halo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, – OCH3 (Pág. 103, líneas 14 - 19)

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

A = alcoxi C1-8, alcoxi C1-8 arilo, halógeno, -O(CH₂)_xCO₂R₇. R₇ y R₈ = son independientemente, arilo, alquilo C1-8, cicloalquilo C3-8, H; o R₇ y R₈ juntos hacen un anillo de 3-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos. n = 0, 1, 2, 3, 4.	
R₂ = presente o ausente y, si está presente, es arilo, alquilo C1-8, alquil C1-8 (cicloalquilo C3-8), cicloalquilo C3-8.	R₄ =  R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇ = H, halo, alquilo C1-6 (Pág. 104, líneas 15 - 17)
R₄, R₅ y R₆ = independientemente, alquilo C1-8, alquil C1-8(arilo), alquil C1-8 (cicloalquilo C3-8), -(CH₂)_xRN₇R₈, -(CH₂)_xNHCOR₇, -(CH₂)_xNHCO₂R₇, -(CH₂)_xCONR₇R₈, -(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉, -(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈, -(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉, -(CH₂)_xCOR₇, -(CH₂)_xCO₂R₇, -CHR₇COR₉, -CHR₇CONHCHR₈COR₉, -CONR₇R₈, -CO₂R₉; o R₄ y R₅ juntos hacen un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos o seleccionado entre los grupos que comprenden R₆. R₉ = alquilo C1-8, H, oxazol o hidroxilo. y = independientemente 1 – 3	R₁ = -OR₁₀, -NR₆₀R₇₀ R₂ = H R₃ = H, Cl, F, -CH₃, -CF₃ R₁₀ = H, alquilo C1-6, alquilenos C1-3 arilo C6-10, alquilenos C1-3 heteroarilo C1-9, cicloalquilo C3-7 R₆₀ = H, -OH, -OC(O)R₆₁, -CH₂COOH, -O-bencilo; R₆₁ = H, alquilo C1-6, arilo C6-10, -OCH₂-arilo C6-10, -NR₆₂R₆₃; R₆₂ y R₆₃ = H, alquilo C1-4 R₇₀ = H, alquilo C1-6, -C(O)R₇₁; R₇₁ = H, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, arilo C6-10, heteroarilo C1-9 (Pág. 103 - 104)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación X habían sido divulgadas previamente en los documentos D1, D2 y D3 de forma independiente, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 enseña compuestos específicos entre los cuales se encuentran los ejemplos 18, 19, 20, 22, 24, 35, 67, 68, 81, 82, 191, 192 y 193 que se encuentran comprendidos dentro de la solicitud (Pág. 22, Tabla 1; Pág. 24, Tabla 2; Pág. 27, Tabla 4; Pág. 29, Tabla 5; Pág. 42, Tabla 12).

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

La reivindicación 12 es afectada por el documento D1 que divulga composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto (Pág. 9, líneas 51 – 58; Pág. 10, líneas 1 – 26); igualmente, el documento D2 enseña formas farmacéuticas (Pág. 47, líneas 1 – 8; Pág. 48-50) junto con el documento D3 (Pág. 43-49).

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

Es de resaltar que el ensayo de actividad reductora de la presión arterial in vivo se realizó únicamente con dos de los compuestos sintetizados (143 y 173) lo cual no permite evidenciar que la misma actividad sea encontrada en la totalidad de los compuestos reivindicados.

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 y 12 son afectadas por Novedad de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0477049	1 y 12	Novedad
D2	WO 2013/014204	1 y 12	Novedad
D3	WO 2012/166387	1 y 12	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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Oficio N° 12327

Ref. Expediente N° NC2016/0004908

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: LEONARDO FERNANDEZ RODRIGUEZ

Revisado: ANDRÉS GIL HELFFHRITZ

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ