

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

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

Señor(a)
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.
JUANCUESTA@CUESTALAWYERS.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2015/065063				
Fecha de Presentación Internacional	2 de julio 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:	NC2016/0006044	28 de diciembre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0006044	28 de diciembre de 2016
	NC2016/0006044	7 de marzo de 2017
Prioridad(es):	Pais: EP, EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO) Número: 14382254.2 Fecha: 2 de julio de 2014	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

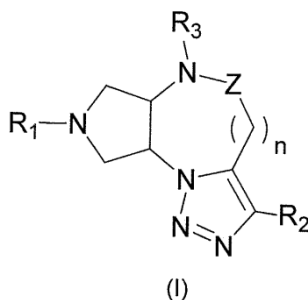
3. Objeto de la invención

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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2017/0002982 del 2 de julio de 2017).

Título de la solicitud: "COMPUESTO DE PIRAZOLOOTIAZOL Y MEDICAMENTO QUE COMPRENDE EL MISMO" (modificado en el Radicado NC2017/0002982 del 2 de julio de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacoconvertible", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos triazolicos tricíclicos de fórmula (I):



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

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/4985; A61P25/00; C07D487/14.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa y tiene falta de sustento debido a la gran variabilidad estructural propuesta para el radical R₁ para la cual no existe sustento en la descripción. No es posible concluir mediante los ejemplos trasladados por la solicitante que exista una conservación de actividad cuando se propone intercambiar dentro de dicho radical un halógeno por un grupo de mucho mayor volumen como un cicloalquilo sustituido con un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que igualmente puede estar sustituido por un arilo de 5 o 6 miembros también sustituido por un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. Es evidente que la persona versada en la materia no está en capacidad de desarrollar la totalidad del alcance de la invención propuesta con la información contenida en la solicitud, y tampoco es posible establecer que todos estos compuestos dan lugar a una solución al problema técnico planteado, porque la conservación de la actividad es simplemente teórica. En consecuencia, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

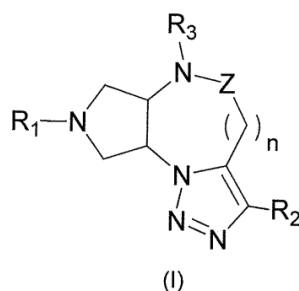
En este sentido, es importante señalar que si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a una generalización de carácter especulativo, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos, de la evidencia técnica exhibida por un grupo muy pequeño de compuestos.

De acuerdo con la materia ejemplificada, los sustituyentes preferidos para la presente solicitud corresponden a:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044



Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R1	H; alquil C1-6 opcionalmente sustituido con cicloalquil C3-5; alquil C1-3- fenil, opcionalmente sustituido con F; alquil C1-3; CF ₃ ; hetoerocicloalquil C5-6
R2	Fenil opcionalmente sustituido con F,
R3	H, alquil C1-6, -C(O) alquil C1-3, -COO-alquil C1-6, -S(O) ₂ -alquil C1-3, alquil C1-3- cicloalquil C3-6,
n	0, 1
Z	-CH ₂ -, -C(O)-

Las reivindicaciones 1, 7, 9 a 11 utilizan en el preámbulo la palabra “general”, esta le resta claridad y concisión a la solicitud porque indica que pueden existir modificaciones adicionales sobre la fórmula (I).

Las reivindicaciones 1 y 12 reclaman cualquier isómero, profármaco o solvato de los compuestos descritos previamente. No existe información en la solicitud que provea sustento a las reclamaciones pretendidas, no se divulgan las características de los solvatos (el solvente y la estructura del solvato) desarrollados ni de los profármacos y su utilidad para resolver el problema técnico, la descripción debe evidenciar el verdadero desarrollo de estos productos, divulgar la estructura química de dichos profármacos y demostrar que tales compuestos actúan como agentes terapéuticos. De igual forma, la solicitante debe especificar el tipo de isómeros reclamados, ya que los isómeros ópticos y los diastereoisómeros son evidentes para la persona versada con solo ver la estructura del compuesto reclamado y por tanto son susceptibles en forma general de protección, sin embargo, la palabra isómeros abarca los isómeros

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

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

estructurales y sus subgrupos los cuales comprenden modificaciones relacionadas con la distribución de los enlaces entre los átomos y por esto no son patentables en forma general.

5. 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, composiciones y métodos de preparación de compuestos de fórmula (I) donde n es 0 (Reiv. 1 a 12)
- 2° Compuestos, composiciones y métodos de preparación de compuestos de fórmula (I) donde n es 1 (Reiv. 1 a 12)

No se guarda un concepto común inventivo porque los compuestos no comparten una estructura esencial para la actividad común.

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: 2 de julio de 2014 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/071657	Tricyclic triazolic compounds	11/junio/2009

El documento D1¹ divulga derivados tricíclicos triazolicos con una alta afinidad por el receptor sigma-1, al igual que procesos para la preparación de estos y composiciones farmacéuticas que los comprenden (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090611&CC=WO&NR=2009071657A1&KC=A1



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

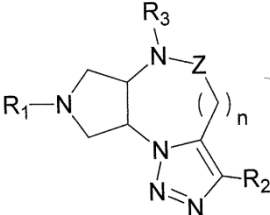
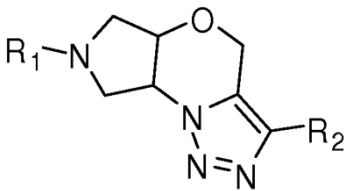
Ref. Expediente N° NC2016/0006044

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo I.

La reivindicación 1 consiste en “Un compuesto de fórmula general I...” (Radicado NC2017/0002982 del 2 de julio de 2017).

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

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula general (I):  (I) n es 0	 (I)
R ₁ es H, alquilo C1-6, cicloalquil C3-9; heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene el menos un heteroátomo selecciona de O, N o S; arilo de 5 o 6 miembros, un -(C(R ₄) ₂) _m -cicloalquilo C ₃₋₉ , un -(C(R ₄) ₂) _m -heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros; un -(C(R ₄) ₂) _m -arilo. Todos a excepción del H, opcionalmente sustituidos.	R ₁ es H, un radical alifático ramificado o no, saturado o insaturado C ₁₋₁₀ , un cicloalquilo C ₃₋₉ sustituido o sin sustituir, un radical aril o arilalquil sustituido o sin sustituir, un radical heteroaril o heteroarilalquil sustituido o sin sustituir, un heterocicilil C ₃₋₉ o heterocicloalquil C ₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir.
R ₂ es un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi, C1-3, alquilo C1-3, haloalcoxi C1-3, haloalquilo C1-3, trihaloalquilo o un grupo hidroxilo.	R ₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no, saturado o insaturado C ₁₋₁₀ , un cicloalquilo C ₃₋₉ sustituido o sin sustituir, un radical aril o arilalquil sustituido o sin sustituir, un radical heteroaril o heteroarilalquil sustituido o sin sustituir, un heterocicilil C ₃₋₉ o heterocicloalquil C ₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir.
R ₃ es un H, un alquilo C1-6, un -(C(R ₄) ₂) _m -cicloalquilo C ₃₋₉ , -SO ₂ R ₅ , -COR ₆ , -CO ₂ R ₇ .	Ausente
Z es CH ₂ o C=O	CH ₂ (reiv. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 enseña compuestos triazólicos tricíclicos que

Página 6 de 11

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

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

tienen una gran afinidad por los receptores sigma, especialmente sigma-1, sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y solvatos, al igual que composiciones farmacéuticas que los contienen elaboradas junto con vehículos, aditivos, adyuvantes o vehículos (pág. 1, líneas 6 a 10; reiv. 1 y 21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la presente solicitud propone como anillo central del triciclo un piperazina, mientras que en D1 el anillo corresponde a morfolina.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los métodos reclamados en esta solicitud porque no presentan una mayor afinidad el receptor sigma-1, ni una mayor actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica o neuroprotectiva, según lo establecido en la descripción, con respecto a la solución propuesta en el arte previo.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de agentes moduladores del receptor sigma-1 alternativos a los ya conocidos en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba derivados tricíclicos activos sobre sigma-1 con una K_i desde 5.44 nM en el ensayo de actividad sobre membrana cerebral que expresa receptores sigma-1 (como se describe en DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [3H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) (pág. 85 a 89), y que dentro los fundamentos de bioisosterismo es ampliamente conocido por la persona versada en la materia la intercambiabilidad entre un átomo de O por un átomo de N, lo cual se conoce como un reemplazo isósterico clásico definido por Burger y Korolkovas², siendo equivalentes dentro de un anillo el isosterismo de -O-, -S-, -CH₂- y -NH- (pág. 564). Por lo tanto, la persona del oficio medianamente versada en la materia se habría sentido motivada a evaluar una reemplazo bioisótero obvio como el propuesto en la presente solicitud, con la expectativa razonable de obtener moduladores del receptor sigma-1 alternativos a los conocidos en D1. Ahora bien, es evidente que los compuestos de la presente solicitud son una alternativa que se fundamenta en la estructura divulgada y evaluada en D1 y cuya actividad no es inesperada, toda vez que los compuestos de la presente solicitud evaluados mediante el mismo ensayo divulgado en D1 presentan valores de K_i en el

2 <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1979/cs/cs9790800563#!divAbstract>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

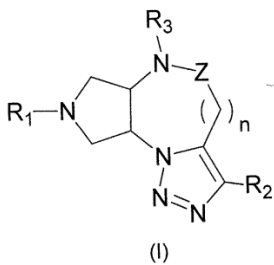
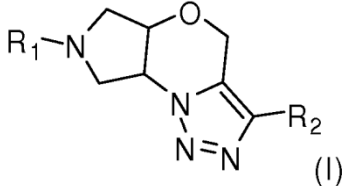
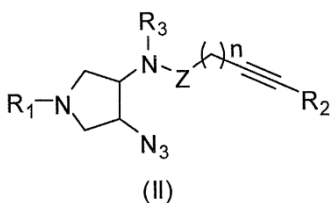
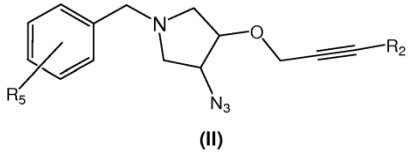
Ref. Expediente N° NC2016/0006044

orden de <100 a >500 nM (págs. 70 a 72) y por lo tanto, se encuentran dentro del mismo rango de actividad de los compuestos de D1.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 8 y 12 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 9 a 11 enseñan métodos de síntesis para la preparación de compuestos de la fórmula (I) (Radicado NC2017/0002982 del 2 de julio de 2017)

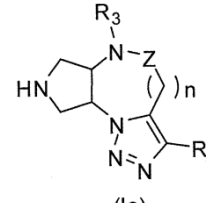
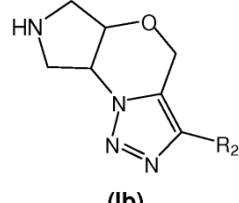
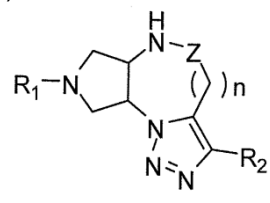
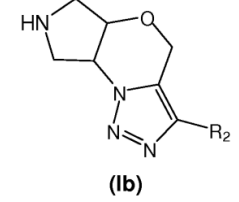
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):  (I) n es 0	Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):  (I)
Reiv. 9 Que comprende la reacción de cicloadición en un disolvente no polar de un compuesto de fórmula general (II):  (II) En la que R₁, R₂, R₃, Z y n son como se define en la reivindicación 1.	Calentar un compuesto de a fórmula general (II) donde R₂ y R₅ tienen el mismo significado que en la fórmula (I):  (II) (Pág. 22)
Reiv. 10 Que comprende la reacción en un disolvente orgánico de un compuesto de fórmula general (Ic):	La reacción en un solvente orgánico entre el compuesto de fórmula (Ib)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

 (Ic) Con un compuesto de fórmula general (IIIa) o (VIa): $\text{X}-\text{R}_1$ (IIIa) $\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})$ (VIa) En la que R₁, R₂, R₃, Z y n son como se define en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.	 (Ib) con un compuesto de fórmula (IV) R_1-X (IV) (Pág. 23, método D)
Reiv. 11 Que comprende la reacción en un disolvente orgánico de un compuestos de fórmula general (Id):  (Id) Con un compuesto de fórmula general (IIIb), (IV), (V) o (VIb): $\text{X}-\text{R}_3$ (IIIb) $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$ (IVb) $\text{Cl}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}'$ (Vb) $\text{R}_3-\text{C}(=\text{O})$ (VIb) En la que R₁, R₂, R₃, Z y n son como se define en la reivindicación 1, R' representa R5 y R6 como se define en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o sulfonato.	La reacción en un solvente orgánico entre el compuesto de fórmula (Ib)  (Ib) con un compuesto de fórmula (IV) R_1-X (IV) , en algunas realizaciones (IV) puede ser más específicamente representado como (IV') $\text{R}_3-\text{G}-\text{X}$ (IV') Donde R₃ tiene el mismo significado que en la fórmula (I), X es un halógeno y G representa -SO₂-, -CO- o -OCO-: $\text{R}_3-\text{S}(=\text{O})_2-\text{X}$ (V) $\text{R}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$ (VI) (Págs. 23 a 25, métodos D, D1 y D2)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 9 a 11 porque D1 enseña métodos para la síntesis de los derivados triazólicos tricíclicos de fórmula (I).

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 9 a 11 y el procedimiento de D1, consiste en que los compuestos sintetizados mediante el método descrito corresponden a agentes donde el anillo central en la presente solicitud es una piperazina, mientras que en D1 el anillo corresponde a morfolina.

El efecto que logra el incluir los métodos de síntesis reclamados no se pueden determinar ya que corresponden a las mismas etapas esenciales, y los compuestos obtenidos mediante dichos métodos tienen la misma actividad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar aplicar los métodos de síntesis divulgados en D1 para obtener compuestos tricíclicos inhibidores de sigma-1 alternativos?

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, está en la capacidad de utilizar los mismos procesos de síntesis divulgados en el documento D1 utilizando precursores con modificaciones isostéricas para llegar obtener compuestos alternativos y lograr así el objeto de las reivindicaciones 9 a 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1 a 12 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009/071657	1 a 12	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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6223

Ref. Expediente N° NC2016/0006044

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.

Atentamente,



[DirectorName]

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ