

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

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

Señor(a)
KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED
notificaciones@clarkemodet.com.co

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	X
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2015/053615				
Fecha de Presentación Internacional	26 de noviembre 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	NC2017/0006230	23 de junio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0006230	23 de junio de 2017

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

	NC2017/0006230	06 de julio de 2017
	NC2017/0006230	18 de agosto de 2017
Prioridad:	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1421083.5 Fecha: 27 de noviembre de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

La prioridad GB 1421083.5 del 27 de noviembre de 2014 divulga como objeto de la solicitud el compuesto de fórmula (I), donde B se selecciona de fenilo, benzotiofeno y benzofuranilo y A se selecciona entre arilo y heteroarilo; adicionalmente, cuando A es fenilo, piridilo, tiofenilo o quinolinilo pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, CN, heteroarilo, aril^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR₁₀R₁₁ y CF₃. Por lo tanto, para esta modalidad expresa de la solicitud, la fecha para la determinación del estado de la técnica corresponde a la fecha de reivindicación de esta prioridad.

Por otro lado, para las modalidades de la solicitud que incluyen el compuesto de fórmula (I), donde B es benzomorfolino y A se selecciona entre arilo y heteroarilo, en donde arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -O-heteroarilo, aril^b, -O-arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR₁₀R₁₁, OCF₃ y CF₃; y heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR₁₀R₁₁, heteroarilo^b, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁ y CF₃, este Despacho aclara a la solicitante que la fecha para determinar el estado de la técnica corresponde a la fecha de presentación de la solicitud PCT (26 de noviembre de 2015).

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

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

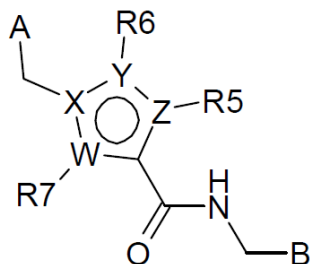
4. Objeto de la invención

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 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2017/0006230 del 18 de agosto de 2017).

Título de la solicitud: “INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA DERIVADOS DE PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA” (modificado Radicado N°. NC2017/0006230 del 18 de agosto de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar compuestos útiles para inhibir selectivamente la calicreína plasmática, que no produzca anafilaxis y que estén disponibles por vía oral (Radicado N°. NC2017/0006230 del 23 de junio de 2017. Pág. 3, líneas 5-8; Pág. 4, líneas 6-10).

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/415; A61K31/454; A61K31/4709; A61K31/497; A61K31/506; C07D231/14; C07D401/06; C07D401/10; C07D401/14; C07D403/10; C07D409/14; C07D413/14

5. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo, ya que reclama los solvatos de los compuestos reclamados. Sin embargo, la solicitud carece de información que permita verificar el verdadero desarrollo de dichos solvatos, ya que no se divulga el método que permite su obtención y no se caracteriza apropiadamente cada solvato incluyendo tipo de solvente y la relación de solvente/activo.

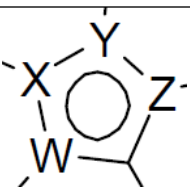
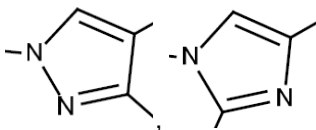
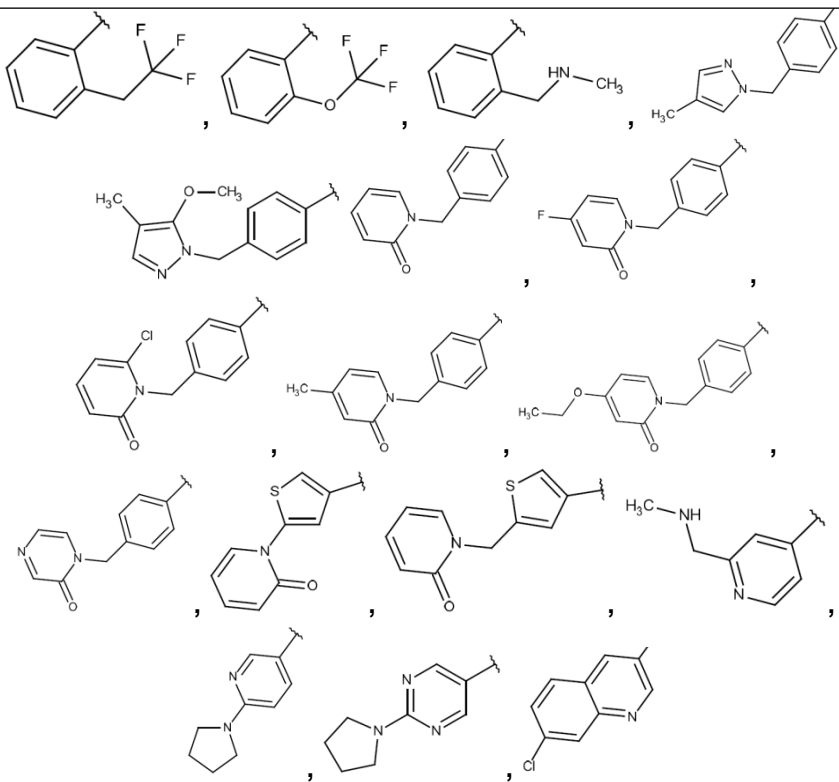
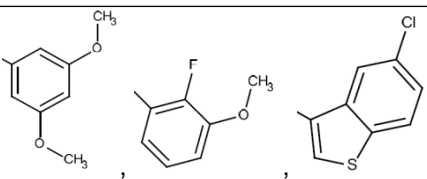
Las reivindicaciones 1 - 9 no son concisas porque las definiciones de los radicales A, B, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, abarcan una amplia variabilidad estructural carente de sustento descriptivo. Por ejemplo, la solicitante propone sustituyentes tales como alquilo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo ramificado C₃₋₁₀, alquilo^b, alcoxi, alcoxi lineal C₁₋₆, alcoxi ramificado C₃₋₆, -(CH₂)₀₋₃-O-heteroarilo, arilo, arilo^b, -O-arilo^b, -(CH₂)₁₋₃-arilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo, halo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, heteroarilo^b, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, heterociclo aromático de cinco miembros, anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros que contiene cuando es posible de 1 a 3 heteroátomos independientemente sustituyentes N, NR8, S y O y anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede o no contener heteroátomos; adicionalmente, todos los alquilos, arilos y heteroarilos pueden estar a su vez sustituidos por grupos tales como alquilo, alcoxi, OH, halo y CF₃. La amplia variabilidad anteriormente mencionada involucra drásticas modificaciones sobre la estereoquímica y la superficie electrónica de los compuestos de la fórmula (I) y abarcan un indeterminado número de compuestos de los cuales no es posible establecer que todos estos dan lugar a una solución al problema técnico planteado. 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

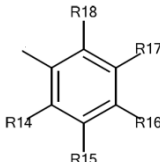
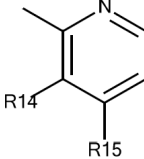
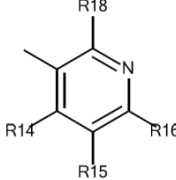
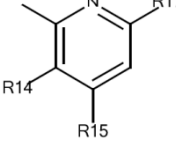
De acuerdo con la materia ejemplificada, los sustituyentes preferidos para la presente solicitud corresponden a:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
	
A	
B	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

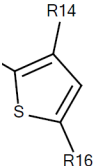
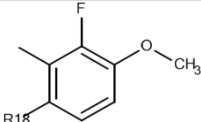
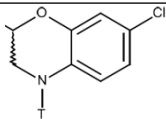
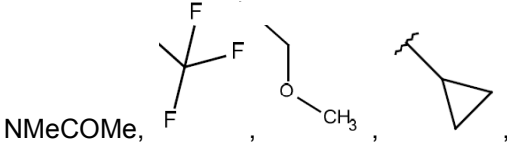
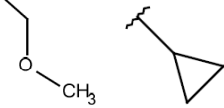
Ref. Expediente N° NC2017/0006230

	 R14, R15, R16, R17 y R18 = -F, -Cl, -CN, -CH₂Me, -CHF₂, -CF₃, -OMe, -OEt, -OCHF₂, -OCF₃, -CONH₂, -COOH, -COOMe,  (Máximo 3 sustituciones)
	 R14 y R15 = -F, -Cl (Máximo 1 sustitución)
	 R14, R15, R16 y R18 = F, -Me, -CF₃, -OMe, -NHCOMe (Máximo 2 sustituciones)
	 R14, R15 y R17 = -F, OMe (Máximo 2 sustituciones)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

	 R14 y R16 = -Cl, -Me (Máximo 1 sustitución)
	 R18 = -F, -CN
	 T = -Me
R5	-CH₃, -CN, -NH₂, -NHMe, -NHCH₂CH₃, NHCH(Me)₂, NMe₂, NHCOMe, 
R6	 -CH₃, -CF₃, -NH₂,
R7	H

Se aclara a la solicitante que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, sin embargo, lo que se observa como evidencia técnica es proporcionada por un grupo muy limitado de agentes evaluados con solo algunas modalidades de los sustituyentes propuestos. Por lo anterior, lo reivindicado corresponde a una extrapolación para un elevado número de compuestos reclamados.

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

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

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: noviembre 27 de 2014 para las modalidades de la invención que se encuentran dentro del alcance del documento de prioridad y la fecha de presentación internacional: noviembre 26 de 2015 para las modalidades que no están soportadas por la prioridad, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014/108679	"BENZYLAMINE DERIVATIVES"	17/Julio/2014
D2	WO2013/111108	"5-MEMBERED HETEROARYLCARBOXAMIDE DERIVATIVES AS PLASMA KALLIKREIN INHIBITORS"	01/Agosto/2013

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de benzilamina inhibidores de calicreína plasmática útiles para el tratamiento de enfermedades tales como permeabilidad vascular de la retina asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético. (Pág. 1, líneas 8 - 10).

1

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2014108679A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20140717&DB=&locale=en_EP#

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

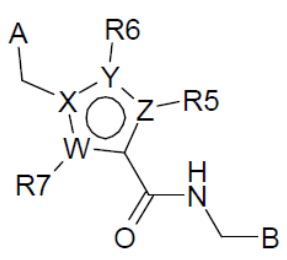
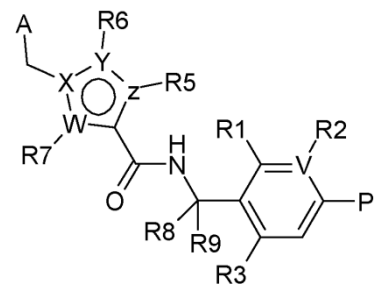
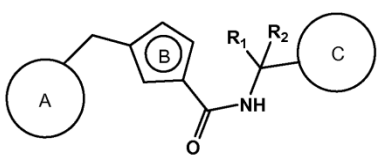
El documento D2² divulga compuestos inhibidores de calicreína plasmática útiles en el tratamiento de desórdenes tales como retinopatía o edema asociado (Pág. 3, líneas 10 - 12).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto de fórmula (I), ...*” (Radicado N°. NC2017/0006230 del 18 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto de fórmula (I)  En donde	Un compuesto de fórmula (I)  R8 y R9 son H (Reiv. 1)	Un compuesto de fórmula (I)  R1 y R2 son H (Reiv. 1)

2

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013111108A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130801&DB=&locale=en_EP#

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

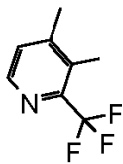
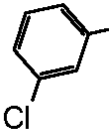
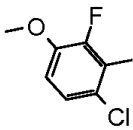
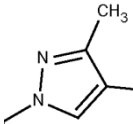
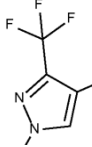
Ref. Expediente N° NC2017/0006230

B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃, y CF₃; o B se selecciona de entre benzotiofenilo, benzofuranilo, benzomorfolinilo y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo, dicho benzomorfolinilo o dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR8, NHCOR8, CONR8R9, OCF₃ y CF₃; alquilo^b es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 6 átomos de carbono o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃₋₆); alquilo^b está sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11 y flúor;	V se selecciona de C y N de tal modo que el anillo aromático que contiene V es fenilo o piridinilo R2 está ausente cuando V es N, o cuando está presente R2 se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃ R1 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃ alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); alquilo está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃,	C es un anillo monocíclico o policíclico fusionado el cual contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde C esta insustituido o sustituido 1, 2 o 3 veces por R6 R6 es independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquilo halogenado C1-4, ciano (Reiv. 1) (Pág. 35, ejemplo 1) (Pág. 36, ejemplo 2) (Pág. 38, ejemplo 3)
---	---	--

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

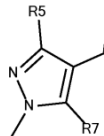
Ref. Expediente N° NC2017/0006230

	COOR12, CONR12R13, flúor y NR12R13; P es -C(R10)(R11)NH₂ (Reiv. 1)	 (Pág. 40, ejemplo 6)  (Pág. 40, ejemplo 7)  (Pág. 47, ejemplo 14)
W es C X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros;	W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros; (Reiv. 1)  (Pág. 74, ejemplo 114) 	B es un anillo aromático de cinco miembros el cual contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S (Reiv. 1)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

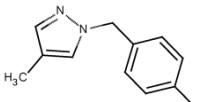
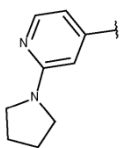
Ref. Expediente N° NC2017/0006230

	(Pág. 74, ejemplo 117; Pág. 75. ejemplos 118 - 120)  R5 = CF₃, CH₃ R7= H (Pág. 77, ejemplos 129, 130, 132)	
R5 y R6 están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo unido a N, piperidinilo unido a N, morfolinilo unido a N, piperazinilo unido a N, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 y CF₃; en donde al menos uno de R5 y R6 está presente y no es H; cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono; R7 es H;	R5, R6 y R7 están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, halo, arilo, heteroarilo y CF₃. cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 7 átomos de carbono; (Reiv. 1)	No se menciona
A se selecciona de entre arilo y heteroarilo; en donde arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados	A se selecciona de entre arilo y heteroarilo; Arilo puede estar opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes	A es un sistema de anillos aromáticos monocíclico o policíclico fusionado de 5 a 10 miembros, el cual puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}-O-$ heteroarilo, aril^b, $-O-$aril^b, $-(CH_2)_{1-3}-$aril^b, $-(CH_2)_{1-3}-$ heteroarilo, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$, OCF_3 y CF_3; y heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil, alcoxi, OH, OCF_3, halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}-$arilo, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$, heteroaril^b, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$ y CF_3;	independientemente seleccionado de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, aril^b, $-O-$aril^b, $-(CH_2)_{1-3}-$aril^b, $-(CH_2)_{1-3}-$ heteroarilo, $-COOR_{12}$, $-CONR_{12R13}$, $-(CH_2)_{1-3}-NR_{14R15}$, CF_3 y NR_{12R13} heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}-$arilo, heteroaril^b, $-COOR_{12}$, $-CONR_{12R13}$, CF_3 y NR_{12R13} (Reiv. 1)  (Pág. 70, ejemplos 114, 117; Pág. 71, ejemplos 118, 119, 120)  (Pág. 77, ejemplo 129; Pág. 78, ejemplos 130, 132)	de N, O y S; donde A puede estar insustituido o sustituido uno, dos o tres veces por R3, donde A no es ni fenilo insustituido ni piridinilo insustituido. R3 es independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, ciano, halogenoalquilo C1-4, NR4R5 o R3 es un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático el cual puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde R3 esta unido a A por un enlace, alquilenos C1-2 y donde R3 puede estar sustituido con oxo (Reiv. 1)
R8 y R9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;	R12 se selecciona independientemente de H, alquilo (Reiv. 1)	No se menciona.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo^b y heteroarilo^b o R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono, que contiene o no contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 ó 2 enlaces dobles y que está no sustituido o mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF₃;	R12 y R13 se seleccionan independientemente de H, alquilo o R12 y R13 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado con 1 ó 2 enlaces dobles. (Reiv. 1)	R4 y R5 son independientemente seleccionados de H o alquilo C₁₋₄ (Reiv. 1)
alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); alquilo está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁, flúor y NR₁₀R₁₁;	alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); alquilo está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR₁₂, CONR₁₂R₁₃, flúor y NR₁₂R₁₃; (Reiv. 1)	alquilo C₁₋₄ (Reiv. 1)
alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); alcoxi está sustituido o no	alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); alcoxi está sustituido o no	alcoxi C₁₋₄ (Reiv. 1)



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF ₃ , COOR10, CONR10R11, flúor y NR10R11;	sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF ₃ , COOR12, CONR12R13, flúor y NR12R13; (Reiv. 1)	
arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, -(CH ₂) ₀₋₃ -O- heteroarilo, arilo ^b , -O-arilo ^b , - (CH ₂) ₁₋₃ -arilo ^b , -(CH ₂) ₁₋₃ - heteroarilo, -COOR10, - CONR10R11, -(CH ₂) ₀₋₃ - NR10R11, OCF ₃ y CF ₃ ;	arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, arilo ^b , -O-arilo ^b , - (CH ₂) ₁₋₃ -arilo ^b , -(CH ₂) ₁₋₃ - heteroarilo, -COOR12, - CONR12R13, -(CH ₂) ₁₋₃ - NR14R15, CF ₃ y NR12R13 (Reiv. 1)	A es un sistema de anillos aromáticos monocíclico o policíclico fusionado de 5 a 10 miembros, el cual puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde A puede estar insustituido o sustituido uno, dos o tres veces por R3, donde A no es ni fenilo insustituido ni piridinilo insustituido. (Reiv. 1)
arilo ^b es fenilo, bifenilo o naftilo, sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, - COOR10, -CONR10R11, CF ₃ y NR10R11;	arilo ^b es fenilo, bifenilo o naftilo, sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, - COOR12, -CONR12R13, CF ₃ y NR12R13; (Reiv. 1)	No se menciona
heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo seleccionados	heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros de anillo seleccionados	A es un sistema de anillos aromáticos monocíclico o policíclico fusionado de 5 a 10 miembros, el cual puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde A puede



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

independientemente entre N, NR8, S y O; el heteroarilo está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, OCF ₃ , halo, CN, arilo, -(CH ₂) ₁₋₃ -arilo, -(CH ₂) ₀₋₃ -NR10R11, heteroarilo ^b , -COOR10, -CONR10R11 y CF ₃ ;	independientemente entre N, NR12, S y O; el heteroarilo está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, -(CH ₂) ₁₋₃ -arilo, heteroarilo ^b , -COOR12, -CONR12R13, CF ₃ y NR12R13 (Reiv. 1)	estar insustituido o sustituido uno, dos o tres veces por R3, donde A no es ni fenilo insustituido ni piridinilo insustituido. (Reiv. 1)
heteroarilo ^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 ó 3 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NR8, S y O; en donde el heteroarilo ^b está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, -(CH ₂) ₁₋₃ -aril, -COOR10, -CONR10R11, CF ₃ y NR10R11;	heteroarilo ^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 ó 3 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NR12, S y O; en donde el heteroarilo ^b está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, -(CH ₂) ₁₋₃ -aril, -COOR12, -CONR12R13, CF ₃ y NR12R13; (Reiv. 1)	No se menciona
y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.	y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.	Sales farmacéuticamente aceptables. (Reiv. 1)



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

	(Reiv. 1)	
--	-----------	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de benzilamina los cuales son inhibidores de calicreína plasmática útiles para el tratamiento de enfermedades tales como permeabilidad vascular de la retina asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético. (Pág. 1, líneas 8 - 10). Adicionalmente, esta anterioridad divulga compuestos específicos que contienen el grupo A y pirazol de la presente solicitud sustituidos de manera similar (¿que cumplen?) (Pág. 74, ejemplos 114, 117; Pág. 75, ejemplos 118 – 120; Pág. 77, ejemplo 129; Pág. 78, ejemplos 30, 32).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados de D1 consiste en que la presente solicitud propone para el grupo B el radical fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros los cuales carecen de sustituyentes alquilamino.

El efecto que logra el incluir esta característica consiste en la obtención de compuestos con actividad inhibitoria de calicreínas plasmáticas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos con actividad inhibitoria de calicreínas plasmáticas?

Sin embargo, la incorporación de radicales fenilo o anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros los cuales carecen de sustituyentes alquilamino, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos inhibidores de calicreína plasmática útiles en el tratamiento de desórdenes tales como retinopatía o edema asociado (Pág. 3, líneas 10 - 12). Adicionalmente, esta anterioridad enseña compuestos específicos con radicales fenilo o anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros similares a los propuestos por el solicitante para el grupo B (Pág. 35, ejemplo 1; Pág. 36, ejemplo 2; Pág. 38, ejemplo 3; Pág. 40, ejemplos 6, 7; Pág. 47, ejemplo 14).

En la descripción pueden observarse ensayos realizados para determinar la actividad farmacológica tales como el ensayo de porcentaje de inhibición de FXIa humana en

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

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

el cual se puede observar que no existe un compuesto de referencia con el cual comparar los resultados obtenidos. Por otro lado, el ensayo de determinación de la inhibición de calicreína plasmática se encuentra divulgado en los documentos D1 y D2 enseñando IC50 menores a 100 nM, resultados similares a los obtenidos en varios compuestos de la presente solicitud. Igualmente, el ensayo de potencia frente a KKK1 se encuentra en el documento D1 mostrando IC50 mayores a 10000 nM, resultados equivalentes a los obtenidos en varios compuestos de la presente solicitud. Finalmente, los datos de exposición oral son también revelados en el documento D1 encontrándose resultados de Cmax mayores a 100 ng/mL y Tmax menores a 180 minutos los cuales son parecidos a los encontrados en varios compuestos de la presente solicitud.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los radicales fenilo o anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros los cuales carecen de sustituyentes alquilamino del documento D2 en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 2 es afectada por los documentos D1 y D2 de la misma manera en la que es afectada la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 3 y 4 son afectadas por el documento D2 toda vez que este enseña que B puede ser fenilo sustituido con alcoxi y halo (Pág. 40, ejemplo 7; Pág. 47, ejemplo 14).

Las reivindicaciones 5 y 6 son afectadas por el documento D1 el cual divulga el grupo pirazol en sus compuestos (Pág. 74, ejemplos 114, 117; Pág. 75. ejemplos 118 – 120; Pág. 77, ejemplos 129, 130, 132).

La reivindicación 7 es afectada por el documento D1 porque este enseña que R5 y R6 pueden estar independientemente ausentes o seleccionado de H o CF₃, R8 puede ser H o alquilo (Reiv. 1), y en donde al menos uno de R5 y R6 está presente y no es H (Pág. 74, ejemplo 117; Pág. 75. ejemplos 118 – 120; Pág. 77, ejemplos 129, 130).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

La reivindicación 8 es afectada por el documento D1 toda vez que enseña que el grupo A es fenilo sustituido con $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo y que este último puede estar sustituido independientemente por radicales alquilo, halo y CF_3 ; adicionalmente enseña las modalidades para alquilo, heteroarilo, R10 y R11 (Reiv. 1; Pág. 70, ejemplos 114, 117; Pág. 71, ejemplos 118, 119, 120).

La reivindicación 9 es afectada por el documento D1 el cual enseña que el grupo A es piridilo sustituido con heteroarilo (Pág. 56, ejemplo 17); adicionalmente enseña las modalidades para alquilo, heteroarilo, R10 y R11 (Reiv. 1).

La reivindicación 11 es afectada por los documentos D1 y D2 los cuales divulgan composiciones farmacéuticas para los compuestos reclamados que contienen excipientes farmacéuticamente aceptables (D1, Reiv. 17; D2, Reiv. 10).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 9 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 – 9 y 11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 – 9 y 11 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Oficio N° 10044

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014/108679	1, 2, 5 – 9 y 11	Nivel Inventivo
D2	WO2013/111108	1 – 4 y 11	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.

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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **10044**

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

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,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Revisado: LEONARDO FERNANDEZ RODRIGUEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ