

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 22723

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de junio de 2017, con el N° NC2017/0006230, por KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPUESTOS DE N-((HET)ARILMETIL)-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB2015/053615 del 26 de noviembre de 2015.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 804 el 11 de septiembre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10044, notificado el 17 de agosto de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0006230 el 15 de noviembre de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentan nuevas reivindicaciones 1 a 8 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0006230 el 15 de noviembre de 2018, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refiere a compuestos que difieren del estado de la técnica más cercano WO2013/111108, en que la presente solicitud incluye los sustituyentes R5 y R6 que están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, -NR8R9, CN, -NR8COR9 y CF3; en donde al menos uno de R5 y R6 está presente y no es H. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de una mejora inesperada de la permeabilidad *in vitro*, lo cual permite una mejor absorción cuando los compuestos son administrados por vía oral. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.



Resolución N° 22723

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 8 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0006230 el 18 de agosto de 2017, solicitó la modificación del título a: “INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA DERIVADOS DE PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA”, la cual no se acepta porque también se describen compuestos que contienen el grupo imidazol-4-carboxamida. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA DERIVADOS DE PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA O IMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA”.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA DERIVADOS DE PIRAZOL-4-CARBOXAMIDA O IMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA”

Clasificación IPC: C07D 401/14, C07D 413/14, A61K 31/415, A61K 31/454, A61K 31/4709, A61K 31/497, A61K 31/506, C07D 231/14, C07D 401/06, C07D 401/10, C07D 403/10, C07D 409/14.

Reivindicaciones: 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el No NC2017/0006230 el 15 de noviembre de 2018, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED.

Domicilio: Building 227
Tetricus Science Park
Porton Down
Salisbury SP4 0JQ
REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA.

Inventores: Rebecca Louise DAVIE, Hannah Joy EDWARDS, David Michael EVANS, Simon Teanby HODGSON.

Prioridad N° 27/11/2014, GB (REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA), 1421083.5.

Solicitud internacional N°: PCT/GB2015/053615 **Fecha:** 26 de noviembre de 2015.

Vigente desde: 26 de noviembre de 2015 **Hasta:** 26 de noviembre de 2035.

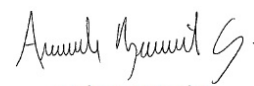
ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 de junio de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

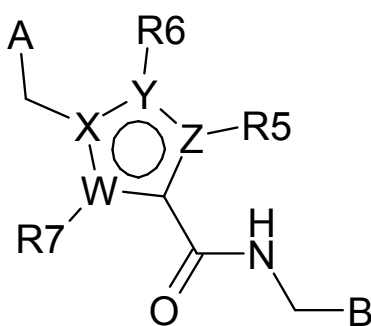
Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2019.06.25
09:02:46 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

en donde

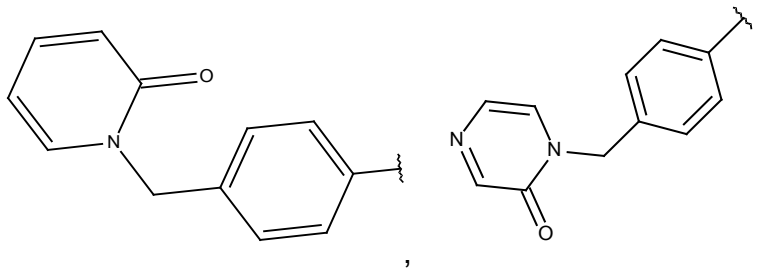
B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃;
o B se selecciona de entre fenilo, tiofenilo, benzotifenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃;

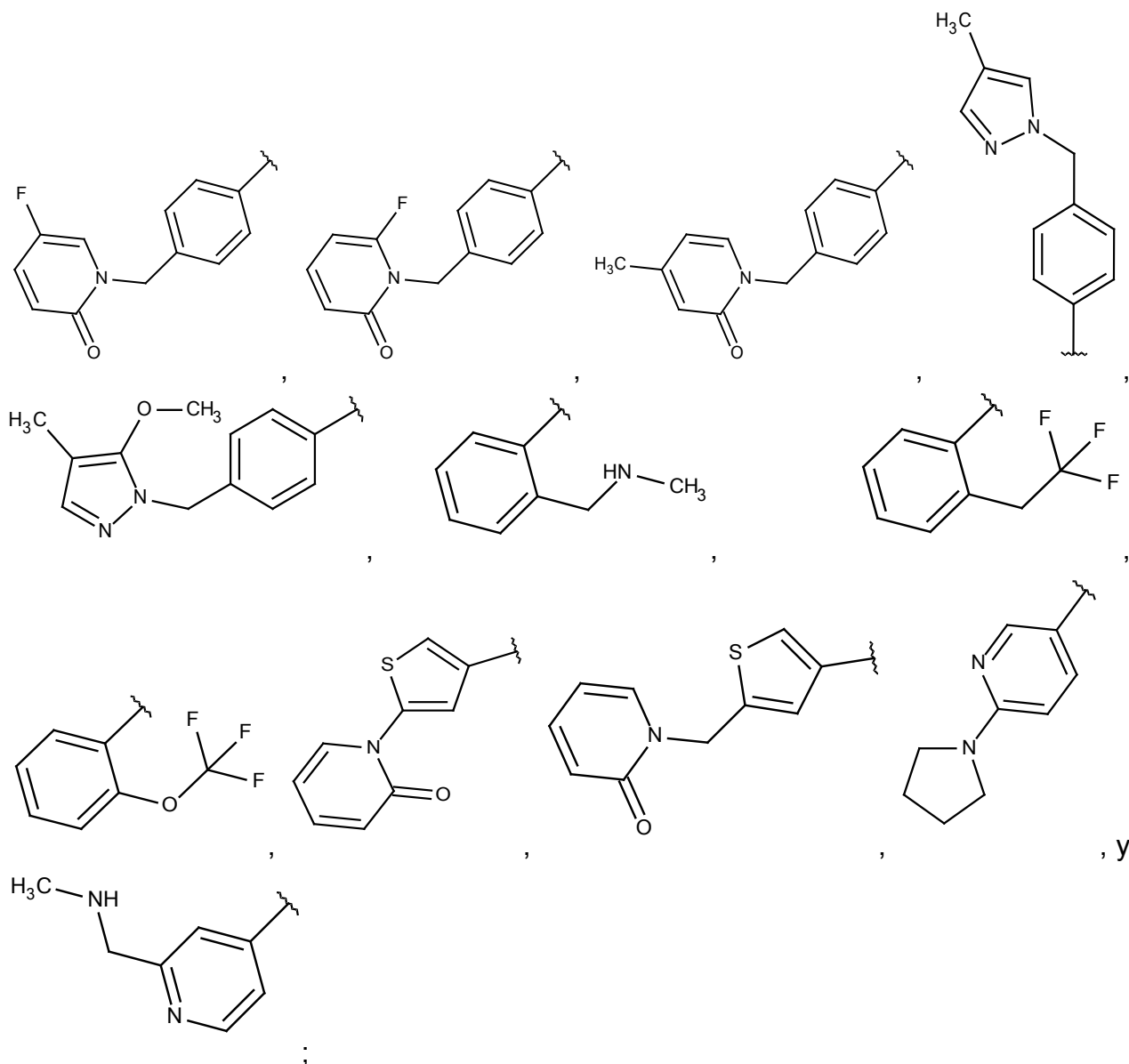
W es C, X es N y Y y Z se seleccionan de entre C y N;

R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, -NR₈R₉, CN, -NR₈COR₉ y CF₃; en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H;

R₇ es H;

A se selecciona de entre





R8 y R9 se seleccionan independientemente de entre H y alquilo;

alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alquilo está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C₁-C₄), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁, flúor y NR₁₀R₁₁;

alquilo^b es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 4 átomos de carbono o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃₋₄); alquilo^b sustituido o no sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alcoxi(C₁-C₄), OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁ y flúor;

cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 4 átomos de carbono (C₁-C₄) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄); alcoxi está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF₃, COOR₁₀, CONR₁₀R₁₁, flúor y NR₁₀R₁₁;

heteroarilo es tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazofo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

Resolución N° 22723

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo; heteroarilo sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, -(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁, heteroarilo^b, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁ y CF₃;

heteroarilo^b es tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoílo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene carbono de 4, 5, 6 o 7 miembros, que contiene o no contiene un heteroátomo adicional seleccionado de 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;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona de entre fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B se seleccionan de entre fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde B se seleccionan de entre fenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, CF₃ y halo; en donde alquilo^b y alcoxi son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de H, CH₂OCH₃, cicloalquilo, -NR₈R₉, -NR₈COR₉, CN y CF₃; en donde el cicloalquilo, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1, y en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H.

6. Un compuesto seleccionado de entre:

Ácido 3-Amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxílico 2-flúor-3-metoxi-benzilamida;

N-[(2-flúor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluor-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(4-cloro-2,6-difluorfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[3-cloro-2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;

Página 6 de 8

Ref. Expediente N° NC2017/0006230

N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(3-fluor-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluormetil)pirazol-4-carboxamida;
3-ciclopropyl-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-(dimetilamino)-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-(difluormetil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-(difluormetil)-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-{[2-fluor-6-(trifluormetil)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-acetamido-N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(3-cloro-2,6-difluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(6-ciano-2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[5-metoxi-2-(trifluormetil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-(difluormetil)-6-fluorfenil]metil}-3-(meioxymetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-(difluormetil)-5-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-(difluormetil)-6-fluor-3-metoxifenil]metil}-3-(meioxymetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pyrazole-4-carboxamida;
N-[(2-carbamoil-6-fluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-carbamoil-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[3-(difluorometoxi)-2-fluorfenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-{[2-(difluorometoxi)-6-fluorfenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,5-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;



Ref. Expediente N° NC2017/0006230

N-[(2-fluor-6-metilfenil)metil]-3-(meioxymetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(6-cloro-2-fluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(2-fluor-3-hidroxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(3-etil-2-fluorfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-(metoximetil)-N-[(3-meioxyfenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)methyl]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2,6-difluor-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluor-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;
N-[(2-fluor-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazol-4-carboxamida
N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluormetil)imidazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;
3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un solvato que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y una cantidad estequiométrica de etanol o agua.

8. Una composición farmacéutica que comprende entre (i) un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o (ii) un solvato de acuerdo con la reivindicación 7, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.