

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 6 de octubre de 2020 con el N° NC2020/0012492, por TISENTO THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/021076 del 7 de marzo de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 908 el 30 de octubre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 18686 de 14 de noviembre de 2023, 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.

Que el solicitante bajo el radicado N° NC2020/0012492 presentó junto a la respuesta radicada el 2 de abril de 2024 nuevas reivindicaciones 1 a 28 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.

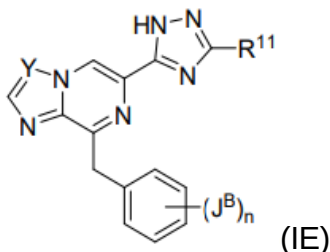
Que en el presente caso, las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0012492 el 2 de abril de 2024 superan las objeciones de Art. 28 y Art. 30 D. 486 que fueron trasladadas en el Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023, ya que se restringió la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos probados, y las características técnicas esenciales del proceso fueron incluidas en la reivindicación 1.

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."*

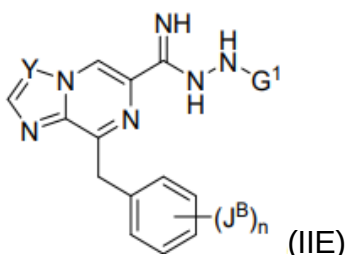
Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 28 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0012492 el 2 de abril de 2024 cumplen los requisitos indicados anteriormente, toda vez que se refiere a un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol-3-sustituido y un compuesto de amidrazona protegida representado por la Fórmula IIE, que difiere de la información del estado de la técnica más cercano WO2016044446 en que el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido se representa por medio de la Fórmula IE:

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492



o una sal del mismo, y donde el proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIE:



o una sal del mismo, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante, en presencia de una base, donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en trialkilamina, un fosfaceno, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina sustituida o no sustituida, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO); donde Y es C o N; n es un entero seleccionado de 0 a 3; cada JB se selecciona en forma independiente entre halo y C₁₋₆ alquilo, donde el C₁₋₆ alquilo no está sustituido o está sustituido con hasta 3 instancias de halo; y R¹¹ es halo, -NR^{a2}R^{b2}, C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5 miembros, o C₃₋₆ cicloalquilo, donde el C₁₋₄ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo están cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 halo; R^{a2} es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; R^{b2} es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; X' es un haluro; OE' es un grupo saliente éster activado; SR' es un grupo saliente tioéster; R'' es C(O)R¹¹, C(O)R^{11a}, N=CR^{11b}R^{11c}, P(O)(OH)₂, o PH(O)OH; R^{11a} es C₁₋₆alquilo; R^{11b} y R^{11c} son en forma independiente entre sí C₁₋₆alquilo o fenilo, o R^{11b} y R^{11c} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C₄₋₆cicloalquilo; y G¹ es un grupo protector de amidrazona.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que usar la amidrazona protegida con el grupo G¹ la estabiliza y permite aislarla y purificarla y luego utilizarla como material de partida puro en el paso de ciclación. Este proceso evita el uso de una amidrazona inestable y desprotegida como material de partida en el paso de ciclación. Asimismo, la amidrazona protegida reacciona fácilmente con un grupo carbonilo o tiocarbonilo unido al grupo R¹¹ para ciclarse y formar un anillo de triazol con alto rendimiento. Esto es inesperado ya que el mecanismo de ciclación típico implica la reacción del grupo =NH libre (N4) de la amidrazona con, por ejemplo, el carbonilo de un C(O)R¹¹ unido a N2. Por lo tanto, la amidrazona protegida permite el aislamiento y la purificación del material de partida, que es útil para la producción a escala industrial y la síntesis de fármacos, al mismo tiempo que se puede utilizar como material de partida en la ciclación del triazol con alto rendimiento y pureza. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 28 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS 1,2,4-TRIAZOL-3-SUSTITUIDOS, COMO ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: 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:

**“PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS 1,2,4-TRIAZOL-3-SUSTITUIDOS,
COMO ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE”**

Clasificación IPC: C07D 487/04

Reivindicación(es): 1 a 28 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0012492 el 2 de abril de 2024, de acuerdo con el Anexo No. 1

Titular(es): TISENTO THERAPEUTICS INC..

Dirección(es): 245 FIRST STREET RIVERVIEW II, 18TH FLOOR CAMBRIDGE, MA 02142, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Inventor(es): Thomas STORZ.

Prioridad(es) N° 7/03/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/639.642.

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/021076 **Fecha:** 7 de marzo de 2019.

Vigente desde: 7 de marzo de 2019

Hasta: 7 de marzo de 2039.

ARTÍCULO 2: 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.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a TISENTO THERAPEUTICS INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

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 20 de mayo de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.05.20
23:02:51 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

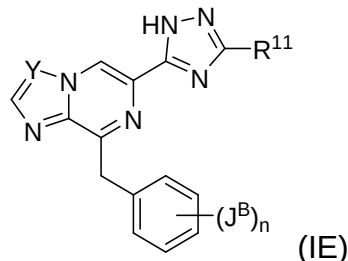
Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

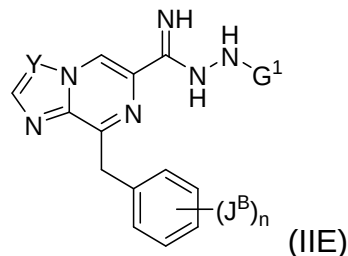
ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

- Un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol-3-sustituido, donde el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido se representa por medio de la Fórmula IE:



- o una sal del mismo, y
donde el proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIE:



- o una sal del mismo,
con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$,
donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante, en presencia de una base, donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en trialkilamina, un fosfaceno, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina sustituida o no sustituida, o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO)

donde

Y es C o N;

n es un entero seleccionado de 0 a 3;

cada J^B se selecciona en forma independiente entre halo y C_{1-6} alquilo, donde el C_{1-6} alquilo no está sustituido o está sustituido con hasta 3 instancias de halo; y

R^{11} es halo, $-NR^{a2}R^{b2}$, C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5 miembros, o C_{3-6} cicloalquilo, donde el C_{1-4} alquilo y C_{3-6} cicloalquilo están cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 halo;

R^{a2} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^{b2} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

X' es un haluro;

OE' es un grupo saliente éster activado;

SR' es un grupo saliente tioéster;

R'' es $C(O)R^{11}$, $C(O)R^{11a}$, $N=CR^{11b}R^{11c}$, $P(O)(OH)_2$, o $PH(O)OH$;

R^{11a} es C_{1-6} alquilo;

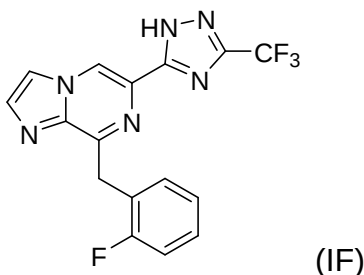
R^{11b} y R^{11c} son en forma independiente entre sí C_{1-6} alquilo o fenilo, o R^{11b} y R^{11c} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C_{4-6} cicloalquilo; y

G^1 es un grupo protector de amidrazona.

- El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido de Fórmula IE o una sal del mismo es de la Fórmula IF:

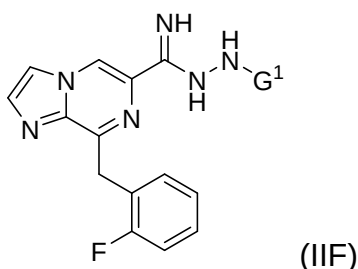
Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492



o una sal del mismo,

el compuesto amidrazona de Fórmula IIE es de la Fórmula IIF



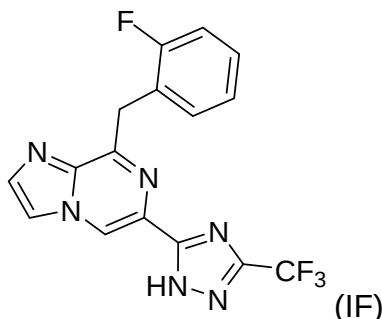
o una sal del mismo.

3. El proceso de la Reivindicación 1 o 2, donde R¹¹ es C₁₋₆ alquilo sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de halo.
4. El proceso de la Reivindicación 3, donde R¹¹ es CF₃.
5. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde G¹ es un grupo protector de amino carbamato, grupo protector de amino amida, o grupo protector de amino sulfonilo.
6. El proceso de la Reivindicación 5, donde G¹ es tert-butoxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), benciloicarbonilo (Cbz), 9-Fluorenilmetoicarbonilo (Fmoc), metilsulfonilo, p-toluensulfonilo (Tos), 4-nitrobencensulfonilo (NOSilo), 2-nitrobencensulfonilo, p-bromobencensulfonilo (Brosilo), trifluoroacetilo, acetilo o benzoilo.
7. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde el proceso comprende hacer reaccionar la amidrazona con R¹¹C(O)OE', donde -OE' es -O-(C₁₋₆alquilo), -O-(C₁₋₆ haloalquilo), -O-(fenilo), -O-(heteroarilo), -O-(heterociclilo), donde fenilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con entre 1 y 6 grupos seleccionados en forma independiente entre halo, ciano, nitro, oxo, SO₃H, y SO₃C₁₋₆alquilo.
8. El proceso de la Reivindicación 7, donde -OE' es -O-(C₁₋₆ haloalquilo).
9. El proceso de la Reivindicación 7, donde -OE' es -O-(CH₂CF₃), -O-(nitrofenilo) (por ejemplo, 2 o 4-nitrofenilo), -O-(dinitrofenilo) (por ejemplo 2,4-dinitrofeniléster), -O-(triclorofenilo) (por ejemplo, 2,4,5-triclorofenilo), -O-(pentafluorofenilo), -O-(sulfo-tetrafluorofenilo) (por ejemplo, 4-sulfo-2,3,5,6-tetrafluorofenilo), -O-(succinimidilo), -O-(benzotriazol), -O-(7-azabenzotriazol), -O-(ftalimidilo), -O-(5-norborneno-endo-2,3-dicarboxiimida), o -O-(sulfo-succinimidilo).
10. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde el proceso comprende hacer reaccionar la amidrazona con R¹¹C(O)O", donde R" es N=CR^{11b}R^{11c}, P(O)(OH)₂, o PH(O)OH.

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

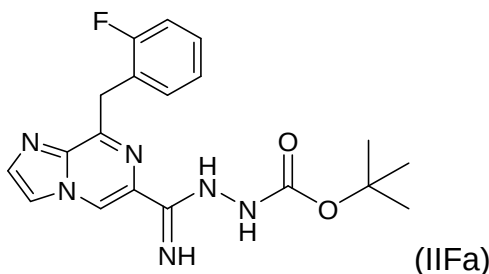
11. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde el proceso comprende hacer reaccionar la amidrazona con $R^{11}C(O)OH$ en presencia de un agente activante.
12. El proceso de la Reivindicación 11, donde el agente activante es una carbodiimida, un uronio, un fosfonio, 2-alquil-1-alquilcarbonil-1,2-dihidroquinolina, 2-alcoxi-1-alcoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, cianohidroxiiminoacetato de etilo (Oxime®), o cloroformiato de alquilo.
13. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde el proceso comprende hacer reaccionar la amidrazona con $R^{11}C(O)SR'$, donde $-SR'$ es $-S-(arilo)$, $-S-(C_{1-20}alquilo)$, o $-S-(heteroarilo)$.
14. El proceso de la Reivindicación 13, donde $-SR'$ es $-S-(etilo)$, $-S-(dodecilo)$, $-S-(p-clorofenilo)$, o $-S-(2-benzotiazolilo)$.
15. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, donde la base es 4-dimetilaminopiridina (DMAP).
16. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, donde la base es DABCO.
17. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, donde el proceso comprende además retirar el grupo protector de amidrazona de ser necesario después de la reacción del compuesto amidrazona con un ácido carboxílico, haluro de ácido, haluro de tioacilo, éster activado, tioéster o anhídrido de ácido haciendo reaccionar el producto de la reacción con un agente de desprotección de amidrazona.
18. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto 1,2,4-triazol se representa por medio de la Fórmula IF



o una sal del mismo; y

donde el proceso que comprende hacer reaccionar una amidrazona de Fórmula

IIFa:



o una sal del mismo, con $CF_3C(O)OCH_2CF_3$ en presencia de una base.

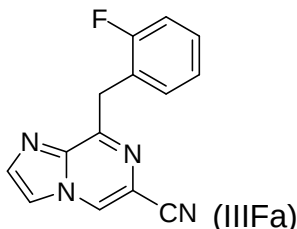
19. El proceso de la Reivindicación 18, donde la base es DABCO.
20. El proceso de la Reivindicación 18 o 19, donde el proceso comprende además purificar el compuesto 1,2,4-triazol de Fórmula IF por cristalización.

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

21. El proceso de la Reivindicación 20, donde la cristalización se realiza agregando n-heptano a la mezcla de reacción una vez completa la reacción entre el compuesto amidrazona de Fórmula IIFa y $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

22. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, donde el compuesto amidrazona de Fórmula IIFa o una sal del mismo se prepara por medio de un proceso que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIIFa:



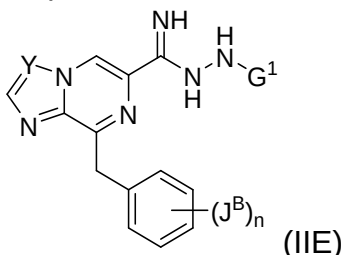
o una sal del mismo,
en primer lugar con una segunda base y en segundo lugar con $\text{H}_2\text{NNHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ en un solvente de reacción.

23. El proceso de la Reivindicación 22, donde el solvente de reacción es un alcohol.

24. El proceso de la Reivindicación 23, donde el solvente de reacción es MeOH.

25. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 22 a 24, donde la segunda base es NaOMe.

26. Un compuesto representado por la Fórmula IIE:



o una sal del mismo, donde:

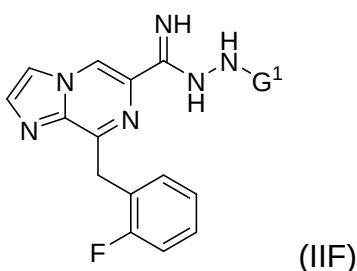
Y es C o N;

n es un entero seleccionado de 0 a 3;

cada J^B se selecciona en forma independiente entre halo y C_{1-6} alquilo, donde el C_{1-6} alquilo no está sustituido o está sustituido con hasta 3 instancias de halo; y

G^1 es tert-butoxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), benciloxicarbonilo (Z), 9-Fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), metilsulfonilo, p-toluensulfonilo (Tos), 4-nitrobencensulfonilo (NOSilo), 2-nitrobencensulfonilo, p-bromobencensulfonilo (Brosilo), acetilo o benzoilo.

27. El compuesto de la Reivindicación 26, donde el compuesto de Fórmula IIE es de la Fórmula IIF

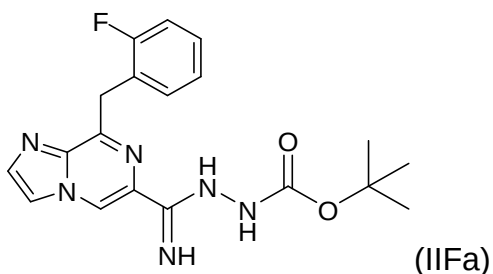


o una sal del mismo.

Resolución N° 24910

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

28. El compuesto de la Reivindicación 26, donde el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIFa:



o una sal del mismo.