

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

Señores

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH [&] CO. KG., BOEHRINGER
INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC.**

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS ANTIHELMÍNTICOS”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/040509.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de julio de 2019.
PRIORIDAD: 9/07/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/695,656.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

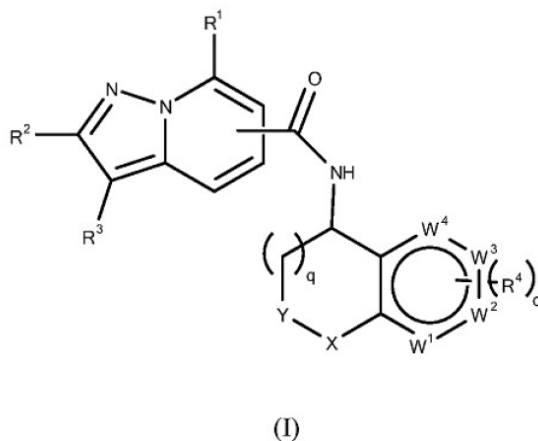
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 18 de agosto de 2023 bajo el número NC2023/0010821 y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar nuevos agentes antihelmínticos con actividad mejorada contra *Dirofilaria immitis* y otros endoparásitos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un compuesto, por ejemplo, de la fórmula (I).



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 18 de agosto de 2023.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2023/0010821 el 18 de agosto de 2023, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo que se sugiere el siguiente título: “COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA CARBOXAMIDA COMO ANTIHELMÍNTICOS”.

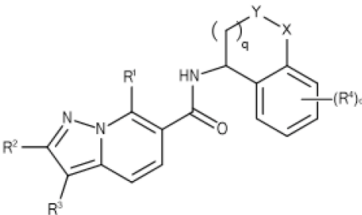
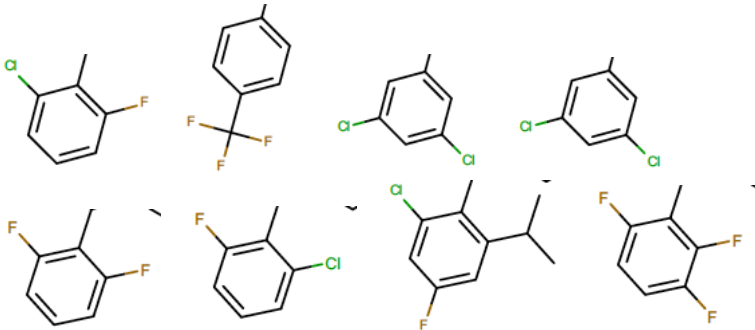
4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta Oficina informa que, el capítulo no se encuentra debidamente sustentado en la descripción ya que en las realizaciones preferidas hace referencia a la preparación de un compuesto de fórmula I, IIa y IA de acuerdo con la tabla 1, lo cual no evidencia la acción de todos los radicales reclamados, sino que se hace una generalización de manera especulativa. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable cantidad de acuerdo con los compuestos que se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo. Teniendo en cuenta la descripción en los ejemplos se encuentra :

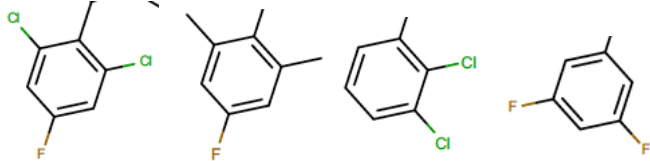
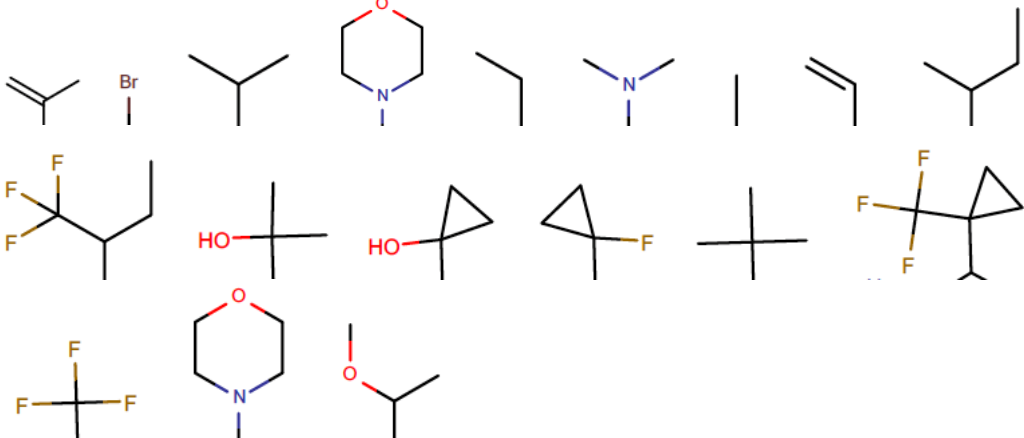
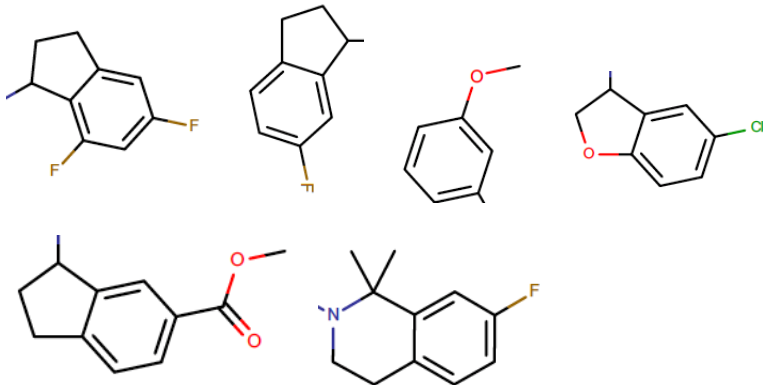
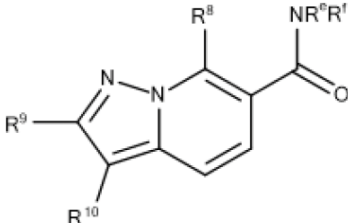
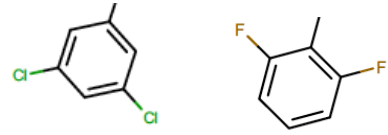
Tabla 1. Ejemplos de los compuestos de fórmula I, IIa, IA soportados

Compuestos de fórmula I	
	
Compuesto 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 59, 65, 70, 92, 94, 105, 113, 114, 124, 134, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173.	
R ²	Metil
R ³	



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

	
R ¹	
q	0 o 1
Y, X o	CH O, CH 0
R ⁴	
Compuesto de formula IIa	
	
Compuesto 1, 5, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 40, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 170, 171.	
R ⁹	Metil
R ¹⁰	





Ref. Expediente N° NC2021/0001375

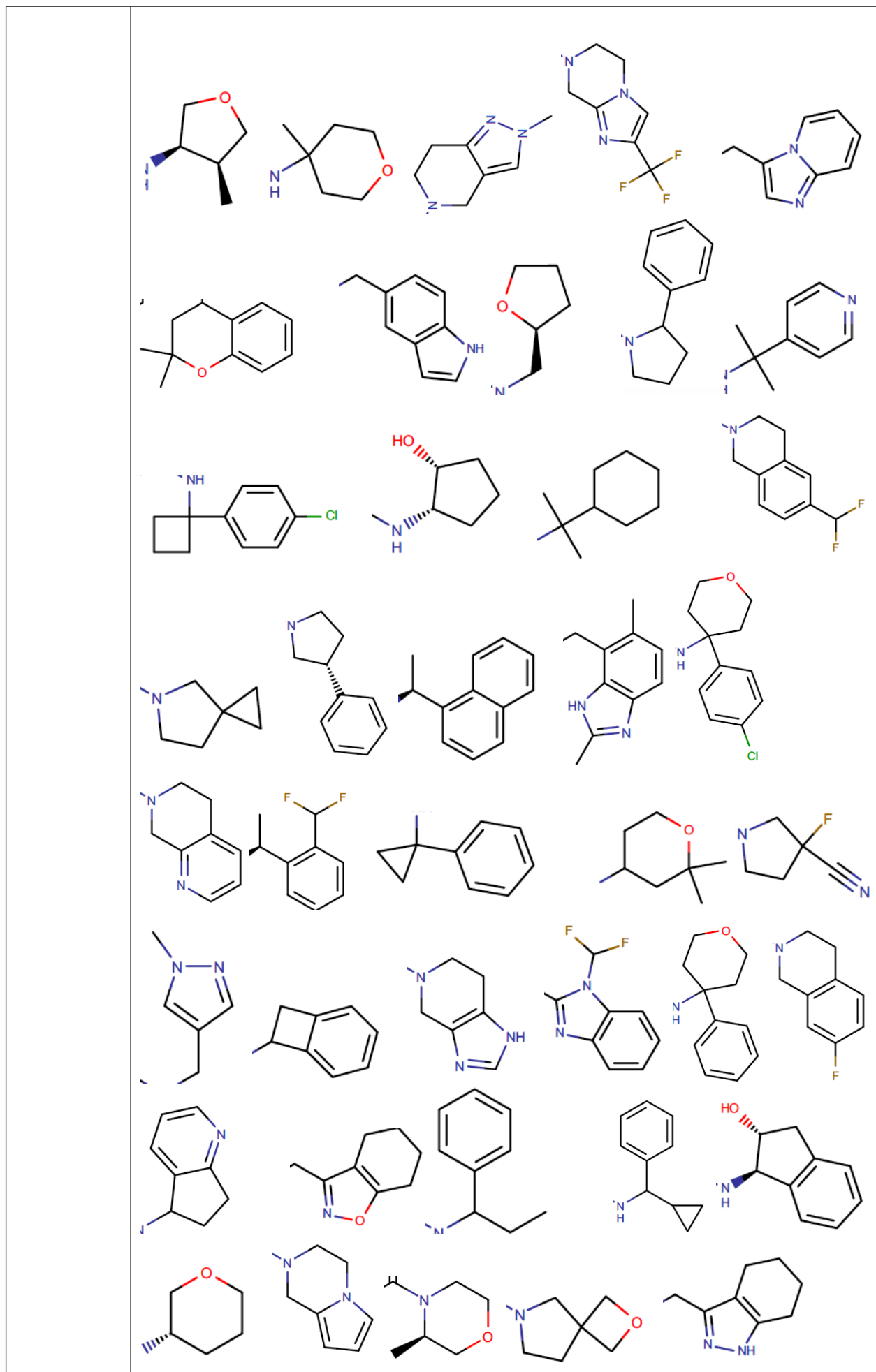
[illegible]



Superintendencia de
Industria y Comercio

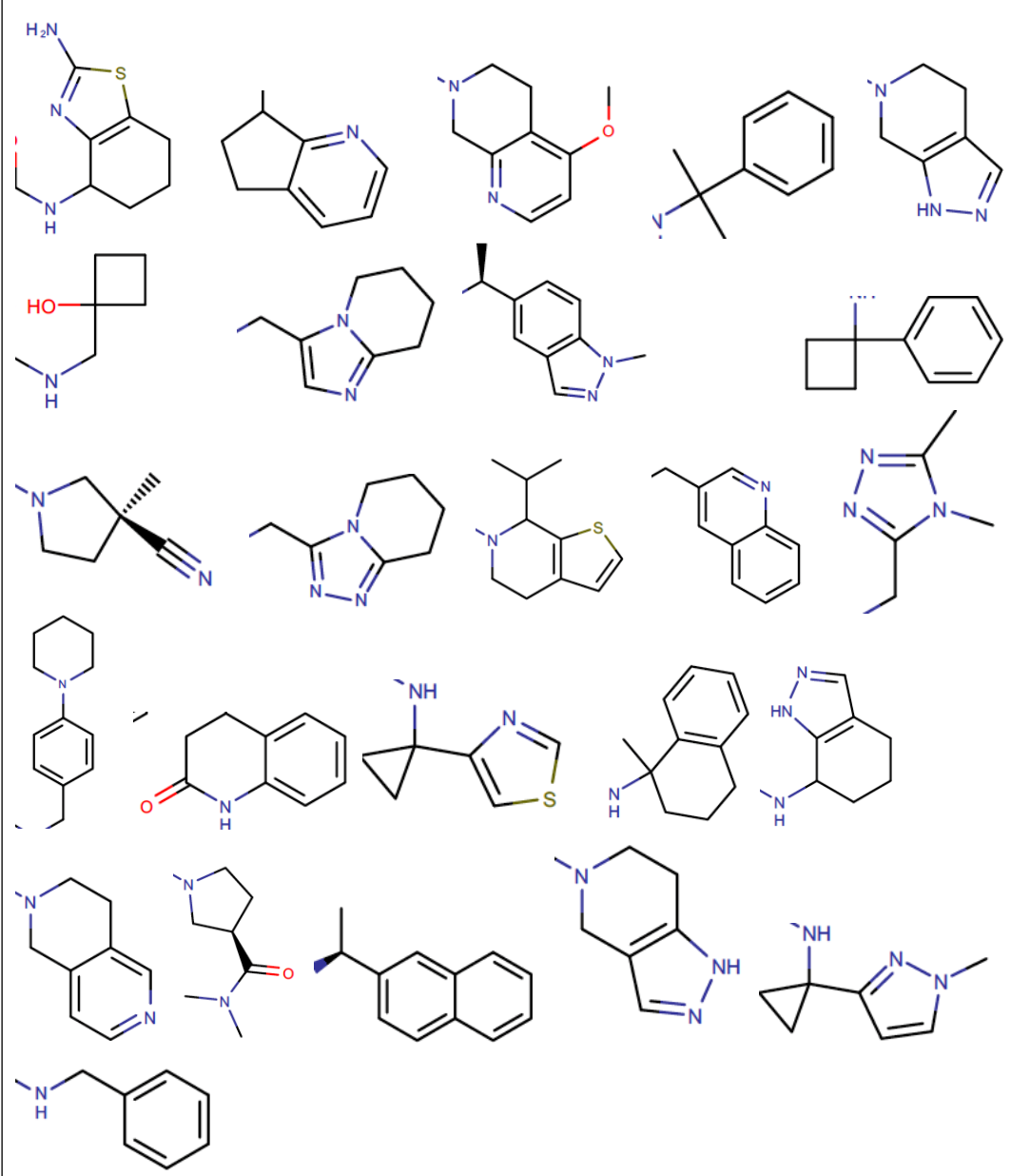
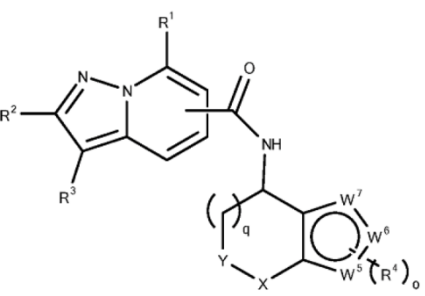
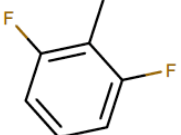
Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

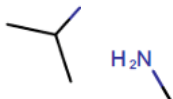
Ref. Expediente N° NC2021/0001375

	
Compuestos de fórmula IA 	
Compuesto 54, 75, 126, 141, 149	
R ²	Metil
R ³	



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

R ¹	
X,Y	CR ⁵ R ⁶ R ⁵ R ⁶ son hidrógeno
q	0 y 1
W ⁷	CH, N
W ⁶	N, CH,
W ⁵	CH, N, S
R ⁴	

En las reivindicaciones 2, 16 y 19 el término: "al menos", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 19 no se encuentra debidamente sustentada en la descripción debido a que no se evidencia el desarrollo de una formulación que comprende un agente terapéutico adicional. Se le recuerda al solicitante que no basta con la simple mención de la materia, sino que se hace necesaria una descripción técnica completa de la misma, dado que el alcance de esta solicitud está dado por la materia contenida en la divulgación inicial. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de composiciones que han sido evaluadas o probadas.

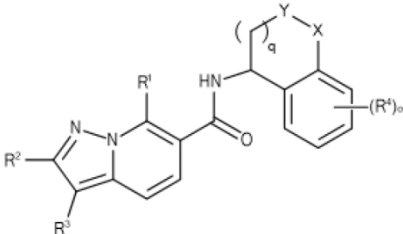
En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

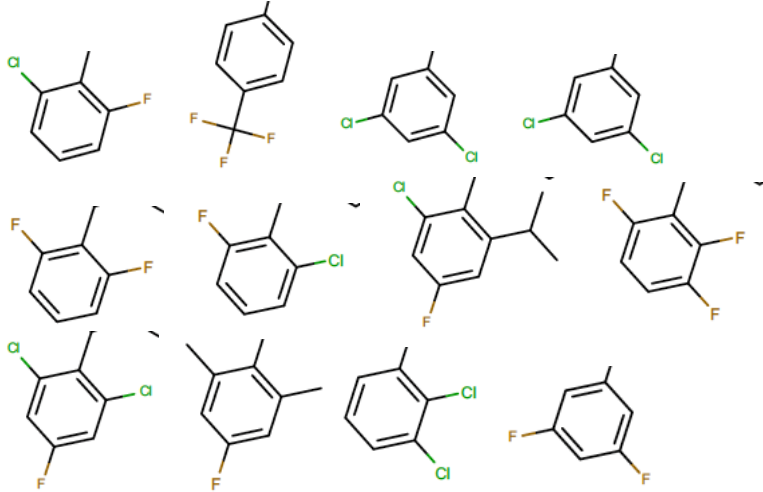
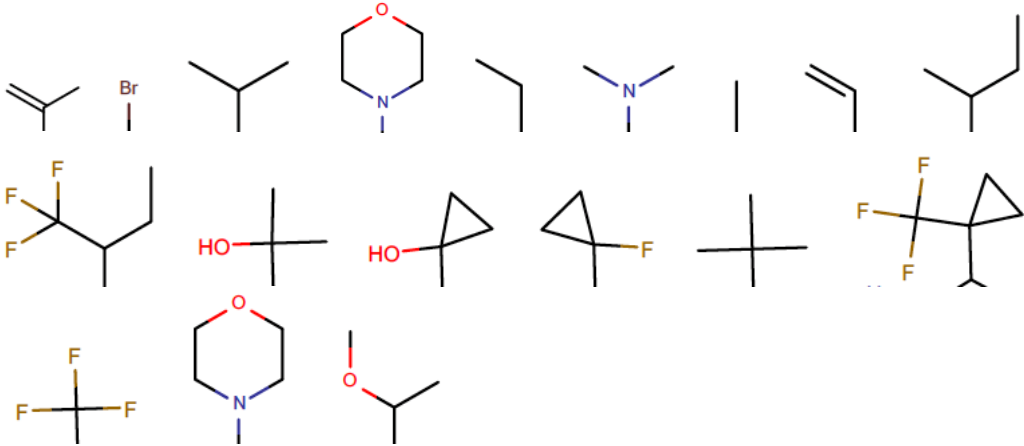
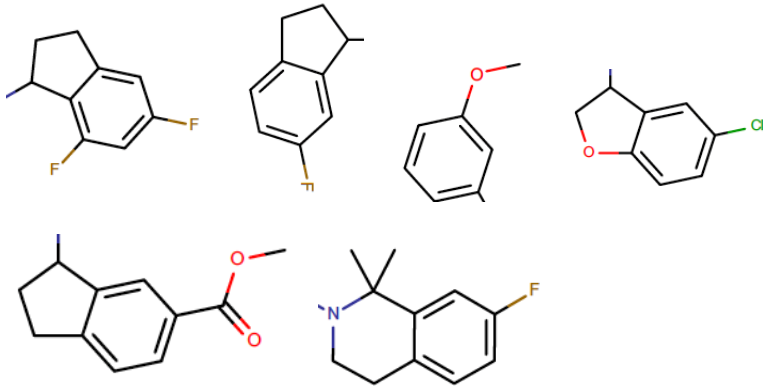
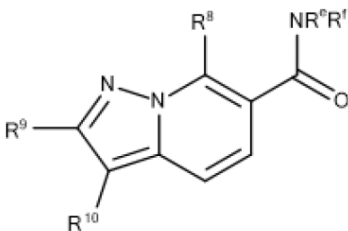
En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2021/0001375 de 08 de febrero de 2021) no presenta evidencia de radicales diferentes a los presentados en la siguiente tabla. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo evidencia los compuestos de fórmula I, IIa y IA (Ejemplos):

Tabla 2. Ejemplos de los compuestos de fórmula I, IIa, IA soportados
Compuestos de fórmula I

	
Compuesto 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 59, 65, 70, 92, 94, 105, 113, 114, 124, 134, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173.	
R ²	Metil

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

R ³	
R ¹	
q	0 o 1
Y, X o	CH O, CH O
R ⁴	
Compuesto de formula IIa	
	
Compuesto 1, 5, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 40, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 95, 96,	





Ref. Expediente N° NC2021/0001375

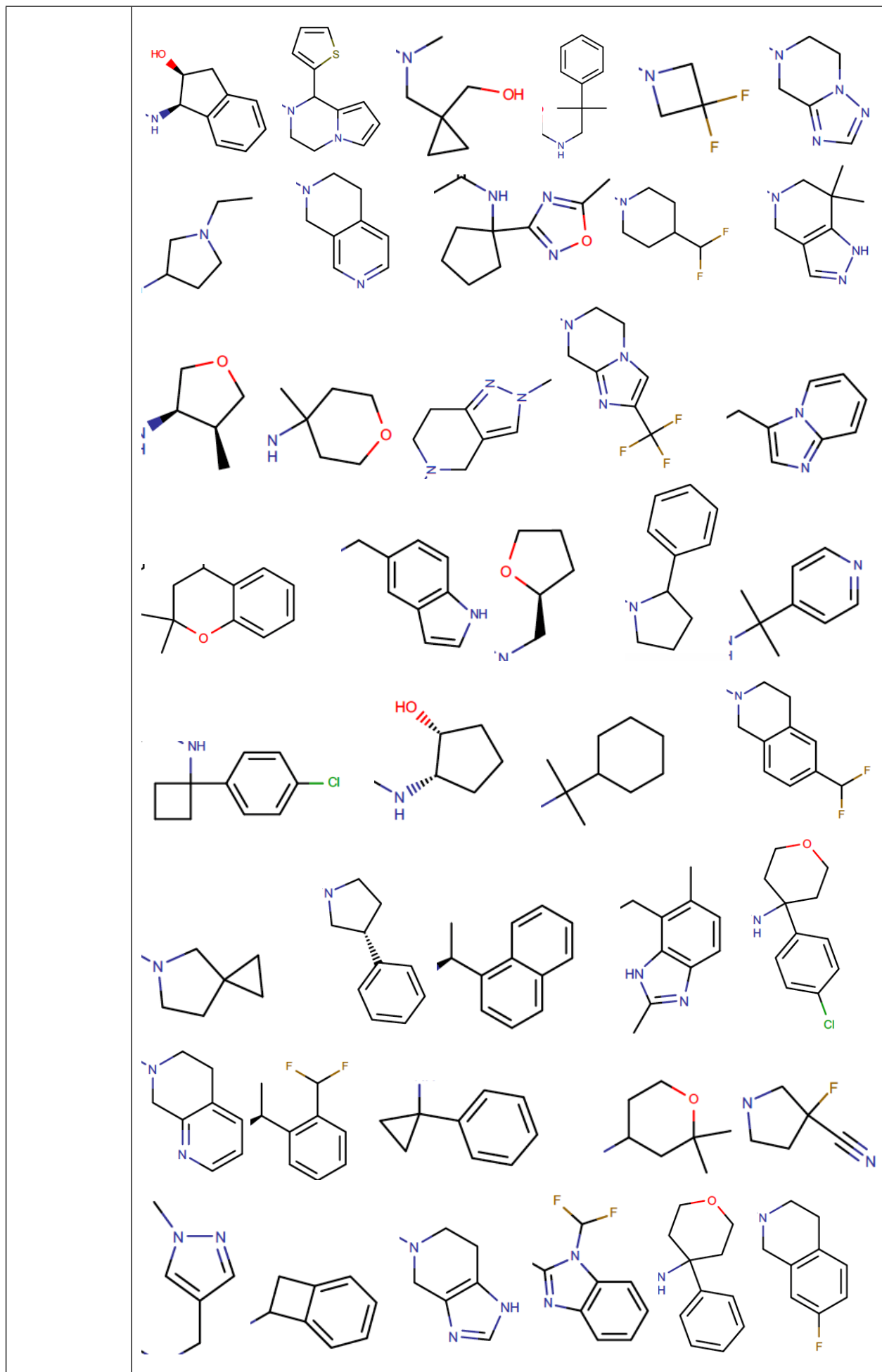
Página 9 de 25



Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

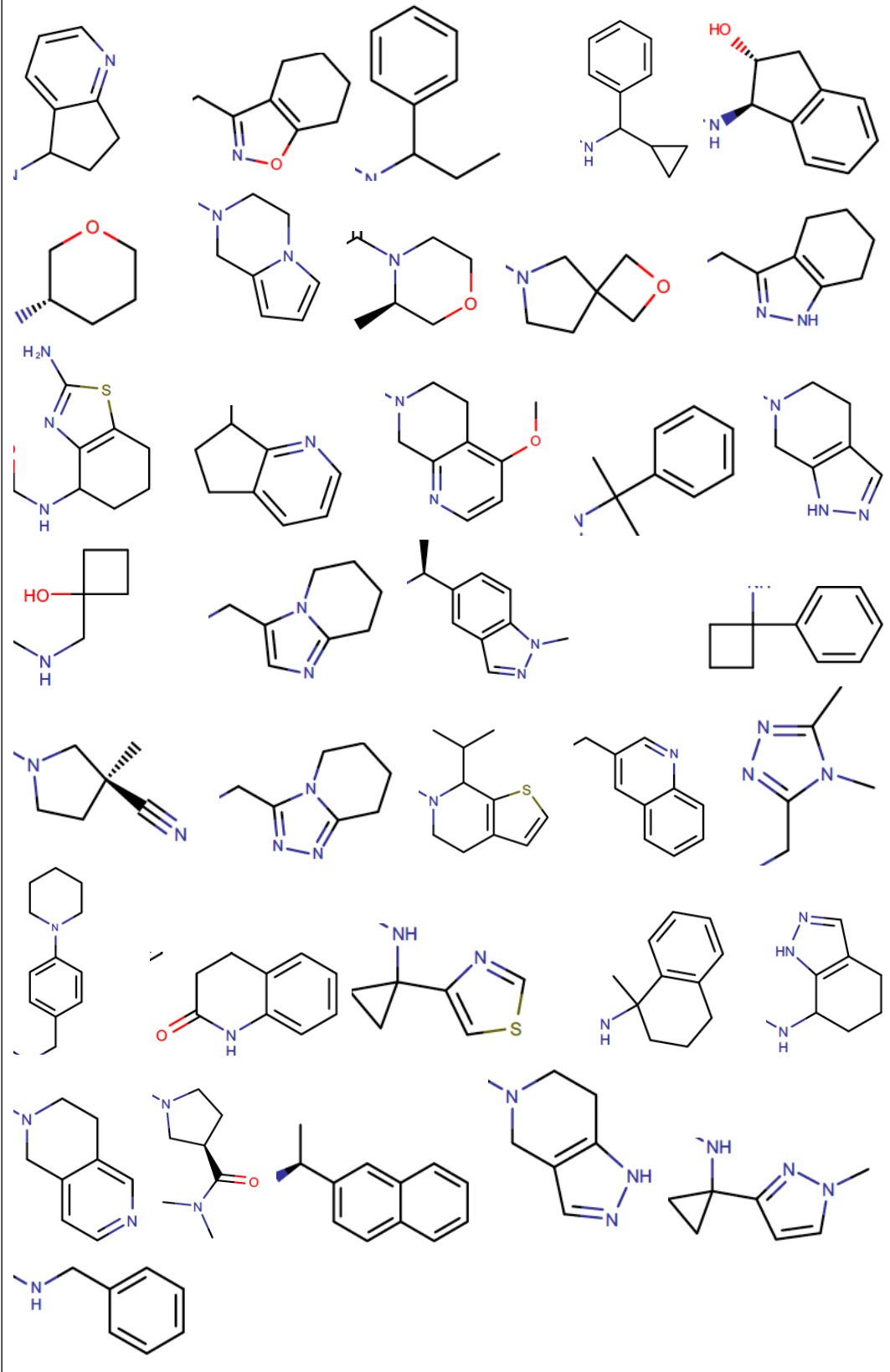
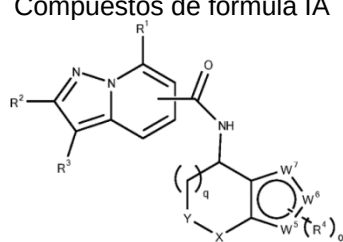




Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

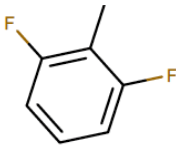
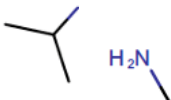
Ref. Expediente N° NC2021/0001375


Compuestos de fórmula IA 



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

Compuesto 54, 75, 126, 141, 149	
R ²	Metil
R ³	
R ¹	
X,Y	CR ⁵ R ⁶ R ⁵ R ⁶ son hidrógeno
q	0 y 1
W ⁷	CH, N
W ⁶	N, CH,
W ⁵	CH, N, S
R ⁴	

Por otro lado, de conformidad con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se evidencia que la reivindicación 19 no se encuentra debidamente sustentada en la descripción dado que no se evidencia el desarrollo de una formulación que comprende un agente terapéutico adicional. Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 09 de julio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

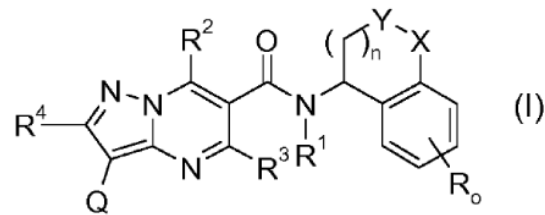
Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2017178416	“PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES”	19 de octubre de 2017
D4	Koyanagi, T., <i>et al.</i>	“Bioisosterism in Agrochemicals”	1995

D2¹ divulga nuevos derivados de pirazolopirimidina de fórmula general (I), métodos para preparar dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para fabricar composiciones farmacéuticas para el control, tratamiento y/o prevención de enfermedades por helmintos. (Resumen).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055755480/publication/WO2017178416A1?q=WO2017178416>

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375



D4² divulga una de las sofisticadas optimizaciones que se encuentran útiles para diseñar nuevas estructuras calificadas que se han aplicado en varios campos de los agroquímico

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0010821 del 18 de agosto de 2023) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (I): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un compuesto de fórmula (I): (I)	Un compuesto de fórmula (I) (I) (Página 2, línea 20 a 25)	Enseña el bioisosterismo como una manera de obtención de nuevos compuestos o alternativas a partir de moléculas conocidas mediante la modificación de átomos o sustituyentes,
R ² es halógeno, ciano, C ₁ -C ₄ -alcoxi sustituido o no sustituido, C ₁ -C ₄ -alquilo sustituido o no sustituido,) donde independientemente los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C ₁ -C ₃ -alquilo- o di- C ₁ -C ₃ -alquilamino, C ₁ -C ₃ -alcoxi, nitro, ciano, tiol;	R ⁴ es halógeno, C ₁ -C ₄ -alquilo, C ₁ -C ₄ -halogenoalquilo con 1 a 5 átomos de halógeno y C ₃ -C ₆ cicloalquil (Página 4, línea 8-10)	Entre las modificaciones posibles se incluye la sustitución de un anillo pirimidino por uno piridino. Estos cambios son estructuralmente equivalentes y representan una alternativa para modificar sustituyentes funcionales
R ³ es fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C ₁ -C ₃ -alquilo- o di- C ₁ -C ₃ -alquilamino, C ₁ -C ₃ -alcoxi, nitro, ciano, tiol;	Q es fenilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno. (Página 17, línea 30 a 35)	

²Koyanagi, T. & Haga, T. Bioisosterism in Agrochemicals. 15–24 (1995) doi:10.1021/BK-1995-0584.CH002. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bk-1995-0584.ch002>. Fecha de consulta: 28 de junio de 2024.



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

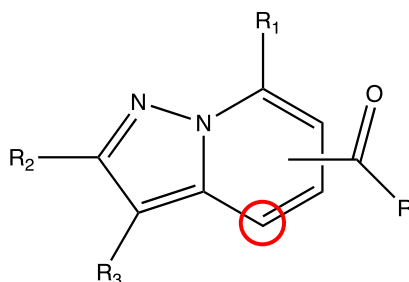
R¹ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈ sustituido o no sustituido, alquenido C₂-C₄ sustituido o no sustituido, haloalquenido C₂-C₄ sustituido o no sustituido, alquenido C₂-C₄ sustituido o no sustituido, haloalquenido C₂-C₄ sustituido o no sustituido, fenil sustituido o no sustituido, amino, NH-C₁-C₄-alquilo sustituido o no sustituido, o NR_aR_b en donde R_a y R_b son independientemente alquilo de C₁-C₄ sustituido o no sustituido; o R_a y R_b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros que puede contener un átomo de oxígeno o un heteroátomo de nitrógeno adicional, que puede estar sustituido o no sustituido, en el que independientemente unos de otros los sustituyentes en cada ocurrencia se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C₁-C₆-alquilo- o di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alcoxi, nitro, ciano, tiol, sulfinilo y sulfonilo.;	R² es seleccionado de C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ halogenoalquilo teniendo 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₄ alquilo, -NH(C₁-C₄ alquilo), 4 a 6 miembros heterocicloalquil teniendo por lo menos un átomo de nitrógeno en el cual el anillo heterocicloalquil está conectado a el resto de la molécula.	Este documento señala que es posible mejorar la actividad agroquímica, y que la eficacia depende en gran medida de la naturaleza de los sustituyentes
NH	R ¹ es hidrogeno (Pág. 17, línea 4)	Pág. 15 a 22 – Figura 1
q es 0 o 2	n es 0 o 1	
X e Y son independientemente CR ₅ R ₆ , O, S, o N-R ₇ , en donde por lo menos uno de X e Y es CR ₅ R ₆ ;	X e Y son independientemente CR ₅ R ₆ , O, S, o N-R ₇ , en donde por lo menos uno de X e Y es CR ₅ R ₆ ;	
R ₅ y R ₆ son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo de C ₁ -C ₄ ;	R ₅ y R ₆ son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo de C ₁ -C ₄ ;	
R ₇ es hidrógeno o alquilo de C ₁ -C ₄ ;	R ₇ es hidrógeno o alquilo de C ₁ -C ₄ ;	
o	o	
W ₁ W ₂ , W ₃ y W ₄ son independientemente C-H o N;	C-H	
	R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C ₁ -C ₄ , halogenoalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , halogenoalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(O)- Alquilo C ₁ -C ₄ , -S-halogenoalquilo C ₁ -C ₄ . (Pág. 2, línea 27-31).	
o es 0 o 2	o es 0, 1, 2, 3, o 4 (Pág. 4, línea 25)	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto de fórmula (I) que presenta actividad para el tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y humanos como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto de fórmula I divulgado en D2, consiste en que el anillo bicíclico central es un anillo piridino en lugar de un anillo pirimidino de D2.



No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo piridino central proporcione un compuesto de fórmula (I) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que presentar actividad biológica frente a *Dirofilaria immitis* con una concentración inhibitoria (EC50) menor a 0.1ppm ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 235, línea 20-35).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, proponer una modificación de un anillo pirimidino por un piridino, es decir, la obtención de nuevos compuestos o alternativas a partir de moléculas conocidas mediante la modificación de átomos o sustituyentes, comúnmente conocido como bioisosterismo, ya está divulgado en D4. Las modificaciones en átomos equivalentes, son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios estructurales equivalentes, como ocurre con los bioisómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales, de lo cual se induce que presentan propiedades físicas y químicas similares además de producir efectos biológicos similares (pág. 15 a 22, Figura 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el bioisosterismo e incluir un anillo piridino en lugar de un pirimidino sugerido en D4 en el compuesto de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 15 (NC2023/0010821 del 18 de agosto de 2023) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (IIa): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

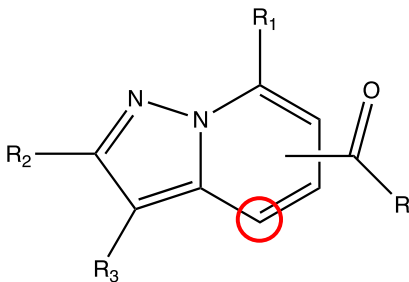
Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C ₁ -C ₃ -alquilo- o di- C ₁ - C ₃ -alquilamino, C ₁ -C ₃ -alcoxi, nitro, ciano, tiol, sulfinilo, sulfonilo, fenilo y heteroarilo que puede contener de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre;	R ⁵ y R ⁶ son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo de C ₁ -C ₄ ; (Reivindicaciones)	
	R ⁷ es hidrógeno o alquilo de C ₁ -C ₄ ; (Reivindicaciones)	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15, ya que divulga un compuesto de fórmula (I) que presenta actividad para el tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y humanos como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 15 y el compuesto de fórmula I divulgado en D2, consiste en que el anillo bicíclico central es un anillo piridino en lugar de un anillo pirimidino de D2.



No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo bicíclico central proporcione un compuesto de fórmula (I) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que presentar actividad biológica frente a *Dirofilaria immitis* con una concentración inhibitoria (EC50) menor a 0.1ppm ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 235, línea 20-35).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

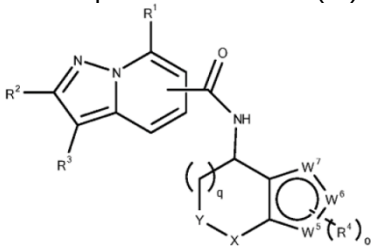
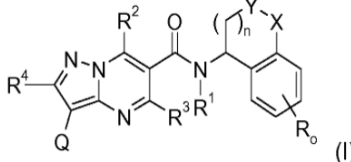
Sin embargo, proponer una modificación de un anillo pirimidino por un piridino, es decir, la obtención de nuevos compuestos o alternativas a partir de moléculas conocidas mediante la modificación de átomos o sustituyentes, comúnmente conocido como bioisosterismo, ya está divulgado en D4. Las modificaciones en átomos equivalentes, son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios estructurales equivalentes, como ocurre con los bioisómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales, de lo cual se induce que presentan propiedades físicas y químicas similares además de producir efectos biológicos similares (pág. 15 a 22, Figura 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el bioisosterismo e incluir un anillo piridino en lugar de un pirimidino sugerido en D4 en el compuesto de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

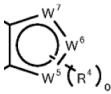
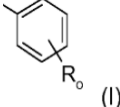
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 16 (NC2023/0010821 del 18 de agosto de 2023) refiere a: “*Un compuesto de la fórmula (IA): (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un compuesto de fórmula (IA): 	Un compuesto de fórmula (I)  (Página 2, línea 20 a 25)	Enseña el bioisosterismo como una manera de obtención de nuevos compuestos o alternativas a partir de moléculas conocidas mediante la modificación de átomos o sustituyentes,
R² es halógeno, ciano, C₁-C₄-alcoxi sustituido o no sustituido, C₁-C₄-alquilo sustituido o no sustituido, donde independientemente unos de otros los sustituyentes en cada ocurrencia se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C₁-C₃-alquilo o di-C₁-C₃-alquilamino, C₁-C₃-alcoxi, nitro, ciano, tiol, sulfinilo y sulfonilo;	R⁴ es halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-halogenoalquilo con 1 a 5 átomos de halógeno y C₃-C₆ cicloalquil (Página 4, línea 8-10)	Entre las modificaciones posibles se incluye la sustitución de un anillo pirimidino por uno piridino. Estos cambios son estructuralmente equivalentes y representan una alternativa para modificar sustituyentes funcionales
R³ es fenilo que puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C₁-C₃-alquilo o di-C₁-C₃-alquilamino, C₁-C₃-alcoxi, nitro, ciano, tiol, sulfinilo y sulfonilo;	Q es fenilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno. (Página 17, línea 30 a 35)	Este documento señala que es posible mejorar la actividad agroquímica, y que la eficacia depende en gran medida de la naturaleza de los sustituyentes
	R² es seleccionado de C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ halogenoalquilo teniendo 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₄ alquilo, -NH(C₁-C₄ alquilo), 4 a 6 miembros heterocicloalquil teniendo por lo menos un átomo de nitrógeno en el cual el anillo heterocicloalquil está conectado a el resto de la molécula.	Pág. 15 a 22 – Figura 1.
CH	N	
NH	R1 es hidrógeno	
q es 0 o 1;	n es 0 o 1	
X e Y son independientemente CR ₅ R ₆ , O, S o N-R ₇ , donde al menos uno de X e Y es CR ₅ R ₆ ;	X e Y son independientemente CR ₅ R ₆ , O, S, o N-R ₇ , en donde por lo menos uno de X e Y es CR ₅ R ₆ ;	
R ₅ y R ₆ son independientemente hidrógeno, flúor o C ₁ -C ₄ -alquilo;	R ₅ y R ₆ son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo de C ₁ -C ₄ ;	



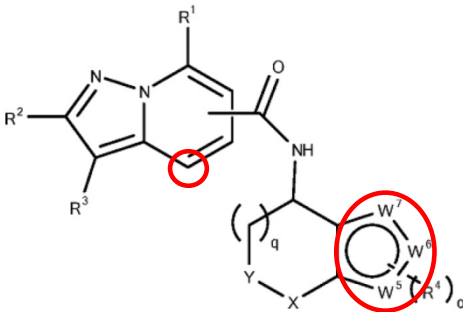
Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

R ₇ es hidrógeno o C ₁ -C ₄ -alquilo;	R ₇ es hidrógeno o alquilo de C ₁ -C ₄ ; o	
		
W ⁵ , W ⁶ y W ⁷ son independientemente CH, N o S;	C-H	
Cada R ⁴ es independientemente halógeno, ciano, nitro, -OH, C ₁ -C ₄ -alquilo sustituido o no sustituido, C ₁ -C ₄ -alcoxi sustituido o no sustituido, -amino, NH- C ₁ -C ₄ -alquilo sustituido o no sustituido, SF ₅ , o NR _c R _d donde R _c y R _d son independientemente C ₁ -C ₄ -alquilo sustituido o no sustituido; o R _c y R _d pueden formar, con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido o no sustituido, en el que independientemente unos de otros los sustituyentes en cada ocurrencia se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, C ₁ -C ₃ -alquilo- o di- C ₁ -C ₃ -alquilamino C ₁ -C ₃ -alcoxi, nitro, ciano, tiol;	R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C ₁ -C ₄ , halogenoalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , halogenoalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(0)-Alquilo C ₁ -C ₄ , -S-halogenoalquilo C ₁ -C ₄ . (Pág. 2, línea 27-31).	
o es 0,1 o 2	o es 0, 1, 2, 3, o 4 (Pág. 4, línea 25)	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16, ya que divulga un compuesto de fórmula (I) que presenta actividad para el tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y humanos como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 16 y el compuesto de fórmula I divulgado en D2, consiste en consiste en que el anillo bicíclico central es un anillo piridino en lugar de un anillo pirimidino de D2 y el anillo fusionado de cinco miembros con el ciclohexano.



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo piridino central y el anillo fusionado de cinco miembros con el ciclohexano proporcione un compuesto de fórmula (IA) con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que presentar actividad biológica frente a *Dirofilaria immitis* con una concentración inhibitoria (EC50) menor a 0.1ppm ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 235, línea 20-35).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, en D4 se menciona que un anillo bicíclico presenta bioisoterismo con un heterociclo bicíclico (Figura 1), y el fenil presenta bioisoterismo con el anillo de cinco miembros con heteroátomos (Tabla 1), de lo cual se induce que presentan propiedades físicas y químicas similares además de producir efectos biológicos similares. Por lo tanto, basándose en el conocimiento general y las enseñanzas de D2, una persona versada en la materia estaría motivada a realizar modificaciones de sustituyentes en busca de compuestos alternativos que sean útiles para controlar helmintos. Sin embargo, es importante considerar que la presente invención no ha demostrado que sustancialmente todos los compuestos mencionados en el memorial reivindicatorio resuelvan un problema técnico distinto al de proporcionar compuestos alternativos a los de D2 para el control de helmintos. Por lo tanto, la presente invención carece de nivel inventivo.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anillo bicíclico en lugar de un heterociclo bicíclico basado en el conocimiento de D4 en el compuesto de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 16. Por lo cual se considera obvia.

Así mismo, se señala que el compuesto reclamado en la reivindicación 17 no tiene nivel inventivo porque, un compuesto seleccionado del grupo formado por los compuestos 1 a 172, se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D2 y D4 (D2, Pág. 2, línea 20 a 25 – D4: Pág. 15 a 22 – Figura 1, Tabla 1), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado los compuestos reivindicados.

De igual manera, se señala que la composición reclamada en la reivindicación 18 no tiene nivel inventivo porque, una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un portador veterinariamente aceptable, se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D2 y D4 (D2: Pág. 2, 4, 17, 240 y reivindicaciones - D4: Pág. 15 a 22 – Figura 1, Tabla 1), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

De igual manera, se señala que la composición reclamada en la reivindicación 19 no tiene nivel inventivo porque, una composición veterinaria que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un portador veterinariamente aceptable y al menos un agente terapéutico veterinario adicional, se puede derivar de manera evidente bajo las anterioridades D2 y D4 (D2: Págs. 2, 4, 17, 240 y reivindicaciones - D4: Pág. 15 a 22 – Figura 1, Tabla 1), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reclamada.

7. Conclusión

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

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2017178416	1 a 19	Nivel inventivo
D4	Koyanago, T., et al.	1 a 19	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con respecto a falta de claridad

El solicitante afirma que “(...)En especial la objeción debida a el término “opcionalmente” la cual ha sido superada ampliamente toda vez que dicha expresión ha sido remplazada por la expresión “sustituido o no sustituido.”

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio radicada el 18 de agosto de 2023 bajo el número NC2023/0010821 se supera esta objeción.

El solicitante afirma que “Si a lo que hace referencia el Examinador en su objeción es que el Capítulo Descriptivo de la presente invención no describe todas y cada una de las modalidades de la invención, difiero de la opinión del Examinador toda vez que en las páginas 6-14, 16, 18, 21-26 y 28-61 de la memoria descriptiva de la presente invención, se encuentra soportada dicha información por lo cual el alcance de dichas reivindicaciones se encuentra debido soporte en la descripción. Por otra parte, si a lo que se refiere el Examinador es a la falta de ejemplos puntuales de todas y cada una de dichas modalidades, deseo señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho conocido que los ejemplos específicos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención desarrollada. (...) En este orden de ideas, restringir la materia reclamada únicamente a los componentes probados dentro de los ejemplos limitaría injustificadamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho. (...).”

Esta Oficina aclara que, la materia reivindicada no se encuentra debidamente sustentada en la descripción debido a que en la tabla 1 aquí presentada se presentan cada uno de los radicales que se encuentran sustentados en el capítulo descriptivo.

Argumentos con respecto a falta de novedad

El solicitante argumenta que “(...) D3 por su parte, describe compuestos de fórmula I mostrados a continuación, los cuales son inhibidores de la quinasa reguladora de la afinidad de los microtúbulos (MARK). De acuerdo con lo anterior, una persona versada en la materia entendería que D3 requiere que las posiciones 2 y 7 del sistema de anillos bicíclicos de pirrolopiridazina (mostradas por las flechas anteriores) sean hidrógeno. (...).”

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio radicada el 18 de agosto de 2023 bajo NC2023/0010821 se supera la objeción de novedad frente a D3.

Argumentos con respecto a falta de nivel inventivo

El solicitante argumenta que “El Examinador asegura que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Adicionalmente afirma que el incluir estos sustituyentes en el anillo de piridina y pirazolo ya está divulgado en D2 por lo cual, (...). En primer lugar, llamo la atención del Examinador en cuanto a las limitaciones hechas en los sustituyentes de las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, la cuales incluyen las características técnicas esenciales de las Reivindicaciones originales 1 y 16. (...).

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

Adicionalmente, se hicieron limitaciones similares a los sustituyentes R2, R3 y R4. El sustituyente R3 modificado ahora se limita a fenilo que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 o 3 de los sustituyentes indicados. (...). D1 por su parte describe compuestos de fórmula I (...). Como puede verse al comparar las estructuras, los compuestos descritos en D1 no incluyen sustituyentes que no sean hidrógeno en las posiciones correspondientes a las variables R1 y R2 en los compuestos reivindicados. (...). D1 describe que los compuestos son útiles para prevenir, tratar, inhibir, mejorar o erradicar la patología y/o sintomatología de la criptosporidiosis mediante la administración de un agente terapéutico que antagoniza o modula la actividad de la fosfatidilinositol-OH quinasa (PI4K). (...)."

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio radicada el 18 de agosto de 2023 bajo el número NC2023/0010821 se supera la falta de nivel inventivo frente a D1.

Además tras la modificación del capítulo reivindicatorio se emplea a D2 como el estado de la técnica más cercano a la invención debido a que divulga compuestos de fórmula (I) que presenta actividad para el tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y humanos como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

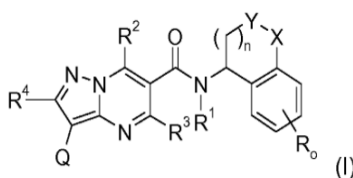


Figura 1. Compuestos de fórmula I

El solicitante argumenta que "D2 como documento complementario no supe las deficiencias de D1. D2 describe los compuestos de fórmula (I) que se muestran a continuación: (...). Los compuestos de fórmula (I) de D2 son significativamente diferentes de los compuestos de las Reivindicaciones aquí descritas debido al sistema de anillo heteroarilo bicíclico central. Como puede verse en las reivindicaciones modificadas, los compuestos de la presente invención incluyen un anillo bicíclico diferente con solo dos átomos de nitrógeno, (...). La inclusión de un heteroátomo de nitrógeno puede tener un efecto significativo en las propiedades estéricas y electrónicas de la molécula. Todos los compuestos descritos en D2 contienen el mismo núcleo bicíclico y D2 no proporciona ninguna sugerencia o motivación para que un experto en la técnica sustituya el núcleo bicíclico con otro heterociclo bicíclico. De hecho, D2 proporciona una variabilidad significativa en los grupos representados por las variables R2, R4, Q, X e Y pero siempre mantiene el mismo núcleo bicíclico. En vista de esto, un experto en la técnica comprendería que el núcleo bicíclico es parte de la molécula que debe mantenerse mientras que los sustituyentes circundantes pueden variar. Adicionalmente, vale la pena resaltar que en el campo técnico es conocido que la eficacia y toxicidad de los compuestos biológicamente activos es impredecible. El impacto de cambiar el patrón de sustitución en un compuesto puede conducir a la pérdida de eficacia y/o al aumento de la toxicidad, y no hay forma de predecir el efecto. (...). Además, dada la imprevisibilidad reconocida de los compuestos biológicamente activos, un experto en la técnica no tendría una expectativa razonable de éxito de que cambiar el núcleo bicíclico clave de los compuestos con un heterociclo bicíclico alternativo daría como resultado compuestos que son activos contra *Dirofilaria immitis*. En consecuencia, por las razones expuestas anteriormente, deseo señalar que las reivindicaciones modificadas son inventivas sobre D1 y/o D2."

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

Esta Oficina aclara que, tal como se enseñó anteriormente en el ítem 6.1 se emplea D2 como el estado de la técnica más cercano de la presente invención debido a que la diferencia que presenta con la invención es que el anillo bicíclico central es un heterociclo bicíclico. De acuerdo con D4 estos anillos presentan bioisoterismo entre sí y cualquier persona medianamente versada en la materia podría realizar este cambio para así obtener un compuesto diferente en su anillo bicíclico. Además, que según lo reportado por D2 el compuesto de fórmula (I) presenta el mismo efecto técnico que la presente invención al presentar actividad biológica frente a *Dirofilaria immitis* con una concentración inhibitoria (EC50) menor a 0.1ppm (Pág. 235, línea 20-35). En la presente invención sólo se menciona una actividad “mejorada” frente a *Dirofilaria immitis* pero no se evidencia concentraciones inhibitoria ni porcentajes de inhibición. Por lo anterior, este documento es completamente adecuado para evaluar el nivel inventivo de la presente invención.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001375		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/040509		3 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/07/2018				X					
Solicitante									
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH [&] CO. KG., BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 19					
Palabras clave utilizadas				Pyrazolo, pyridine, anthelmintic compounds, helminths, structure					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 471/04, A61P 33/10, A61K 31/437				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	-	-	-	-			-		
ISA	WO2017125898	27/07/2017	-	-			Y		
	WO2017178416	17/11/2016	1 a 19	Todo el documento			Y		
	US2011195933	11/08/2011	-	-			Y		
	US2016106102	21/04/2016	-	-			A		
	WO2019002132	03/01/2019	-	-			A		
EPO	WO2010017046	11/02/2010	-	-			A		
	WO2012100342	02/08/2012	-	-			A		
	JP2016505529	25/02/2016	-	-			A		
Patbase	EP1311507	21/05/2003	-	-			A		
	WO20200900	08/10/2020	-	-			A		
	EP3820870	19/05/2021	-	-			A		
Orbit	WO2010017046	11/02/2010	-	-			A		
	WO2012100342	02/07/2012	-	-			A		
	US9562934	29/08/2013	-	-			A		
	US9550749	29/08/2013	-	-			A		
	EP3636644	11/10/2018	-	-			A		
STNext	WO2024059186	21/07/2024	-	-			A		



Oficio N° 12404 de 16 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0001375

	US20230339904	26/10/2023	-	-	A
	US11919915	31/08/2023	-	-	A
Google scholar	Koyanago T., et al	1995	1 a 19	Todo el documento	Y
Koyanagi, T. & Haga, T. Bioisosterism in Agrochemicals. 15–24 (1995) doi:10.1021/BK-1995-0584.CH002.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (11/07/2024)					