

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Señores
KANDY THERAPEUTICS LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “NUEVO PROCESO QUÍMICO PARA LA ELABORACIÓN DE 6-CLORO-4-(4-FLUORO-2-METILFENIL)PI-RIDIN-3-AMINA, UN INTERMEDIARIO CLAVE DE NT-814”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/081476

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de noviembre de 2020.

PRIORIDAD: 15/11/2019, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 19209562.8

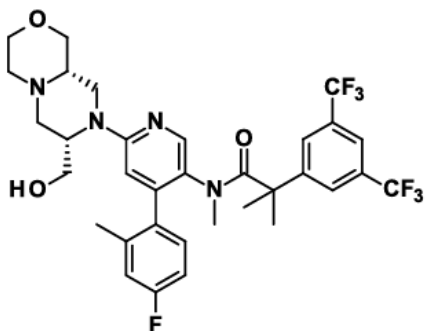
Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en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

1. Modificaciones presentadas

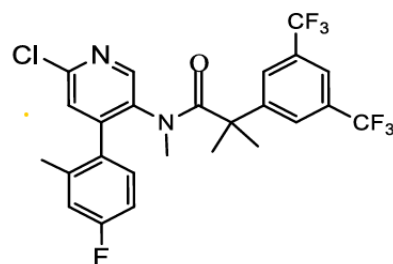
Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 6 de diciembre de 2022 bajo el número NC2022/0017621, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar nuevos procesos de preparación del compuesto IX que es intermediario del compuesto A útil para tratamiento de enfermedades de hormonas sexuales



Compuesto A



Compuesto IX

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un proceso de síntesis y nuevos intermediarios.

3. Reivindicaciones estudiadas

Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 6 de diciembre de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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 reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención como los pasos de reacción para obtener el compuesto IX, que deberían ser parte de la reivindicación independiente 1, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones dependientes, de la 1 a la 6. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

La reivindicación 1 no es clara, ya que siendo la reivindicación principal debería incluir todos los pasos de reacción para llegar al compuesto IX. Solo se menciona la formación del compuesto III, pero con este simple paso de reacción es imposible obtener el compuesto IX. Por lo tanto, para el análisis de patentabilidad, se tendrá en cuenta la reivindicación 7 que contiene todas las etapas de reacción para llegar al compuesto IX.

La reivindicación 2 solo menciona las condiciones para obtener el compuesto (III), lo cual no es suficiente para obtener el compuesto (IX). Por lo tanto, para el análisis de patentabilidad, se tendrá en cuenta la reivindicación 7 que contiene todas las etapas de reacción para llegar al compuesto IX.

La reivindicación 3 no es clara toda vez que solo se menciona las condiciones de reacción para obtener el compuesto IV, que no es suficiente para llegar al compuesto IX. Por lo tanto, para el análisis de patentabilidad, se tendrá en cuenta la reivindicación 7 que contiene todas las etapas de reacción para llegar al compuesto IX.

La reivindicación 4 no es clara ya que solo se menciona el paso y las condiciones de reacción, para obtener el compuesto V que no es suficiente para llegar a obtener el compuesto IX. Por lo tanto, para el análisis de patentabilidad, se tendrá en cuenta la reivindicación 7 que contiene todas las etapas de reacción para llegar al compuesto IX.

La reivindicación 5 no es clara ya que solo se menciona el paso y las condiciones de reacción, para obtener el compuesto VII que no es suficiente para llegar a obtener el compuesto IX. Por lo tanto para el análisis de patentabilidad, se tendrá en cuenta la reivindicación 7 que contiene todas las etapas de reacción para llegar al compuesto IX..

La reivindicación 6 no es clara ya que solo se menciona una reacción de metilación para llegar al compuesto IX, lo cual no es suficiente para llegar a obtener el compuesto IX. Por

Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

lo tanto para el análisis de patentabilidad, se tendrá en cuenta la reivindicación 7 que contiene todas las etapas de reacción para llegar al compuesto IX.

La reivindicación 9 no es clara toda vez que menciona “*Compuesto A obtenido a partir de Compuesto (IX), preparado de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.*”, así mismo se recuerda que un compuesto se define mediante sus características estructurales. En consecuencia, se sugiere modificar dichas reivindicaciones para definir las etapas que caracterizan el procedimiento.

Esta oficina informa que, el compuesto IX de la reivindicación 8 está definido por su proceso de fabricación; pero se recuerda que un compuesto se define mediante sus características estructurales. Dado que este no es el caso, se sugiere definirlo por las características que distinguen al producto.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de noviembre de 2019, 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
D1	WO2007028654	Pyridine derivatives and their use in the treatment of psychotic disorders	15/03/2007
D2	WO0216324	4-phenyl-pyridine derivatives as neurokinin-1 receptor antagonists	28/02/2002
D3	WO 2015170693	Cyclohexylpyridine derivative	20/01/2016

D1¹ divulga nuevos compuestos derivados bicíclicos que contienen nitrógeno con actividad farmacológica, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, en particular la esquizofrenia (resumen).

D2² divulga derivados de 4-fenil-piridina que actúan como antagonistas del receptor de Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P), con potencial aplicación en el tratamiento de trastornos relacionados con este receptor. (resumen)

D3³ divulga novedosos compuestos útiles para la profilaxis o el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la administración de un agente antineoplásico, que tiene una acción antagonista del receptor NK1 y tiene una acción inhibidora reducida del CYP3A4 en comparación con aprepitant (resumen)

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/11/d5/5a/a54a410cfb08f3/WO2007028654A1.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/bf/fe/b0/4be9e203199922/WO2002016324A1.pdf>
³ <https://patentimages.storage.googleapis.com/0a/80/a2/e3e2310c6c5cb3/JPWO2015170693A1.pdf>

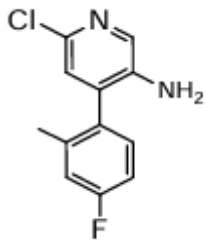
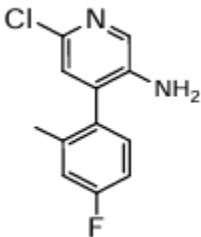
Ref. Expediente N° NC2022/0006071

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. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 10 (NC2022/0006071 10 de mayo de 2022) refiere a: “Una sal de Compuesto (V) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una sal del compuesto (V)  (V),	Sal del compuesto 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridina  (Pag 39)
en donde las sales son seleccionadas de maleato, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, salicilato, sulfato, citrato, lactato, mandelato, tartrato o metanosulfonato	Sal de clorhidrato (Pag 39)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 10 no es nueva.

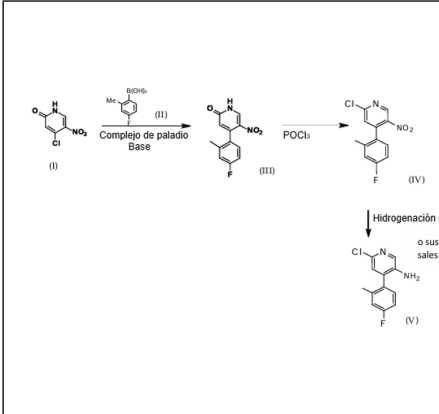
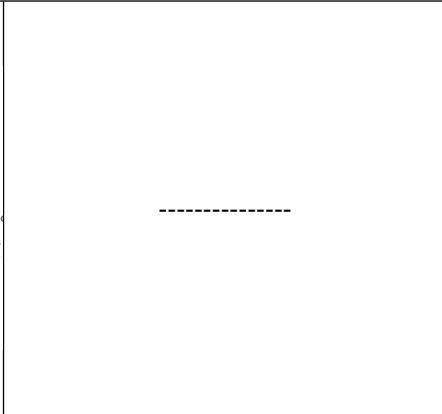
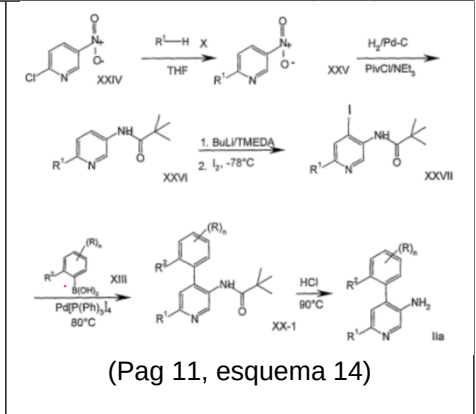
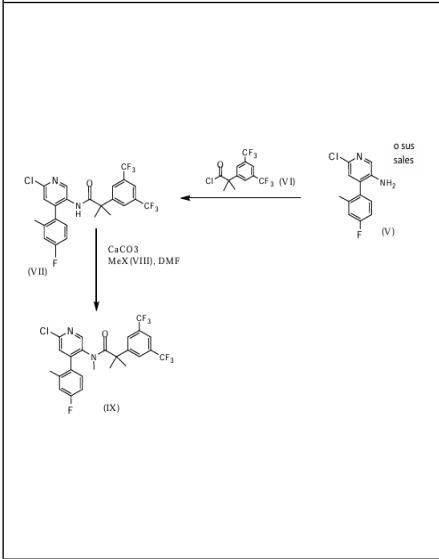
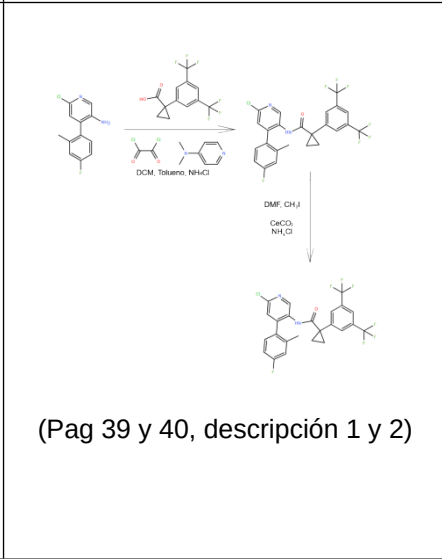
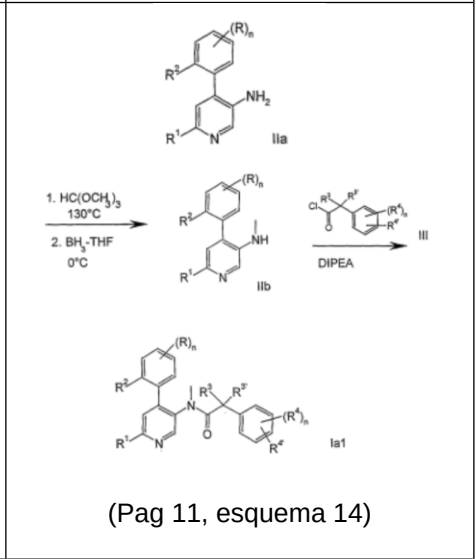
6.2. Nivel Inventivo

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 7 (NC2022/0006071 6 de diciembre de 2022) refiere a: “El proceso para la preparación de intermediario (IX): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
El proceso para la preparación de intermediario (IX)	El proceso	El proceso

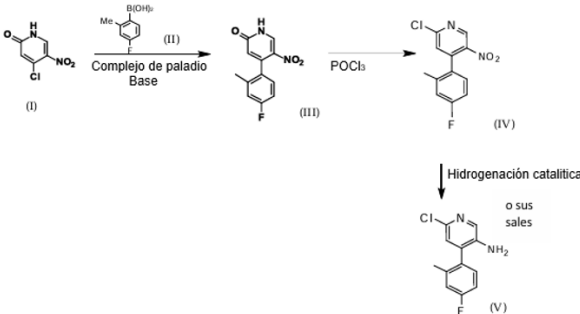
Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, ya que divulga nuevos compuestos derivados bicíclicos que contienen nitrógeno con actividad farmacológica donde se menciona que el ácido 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]ciclopropanecarboxílico (400 mg, 1.34 mmol) se disuelve en diclorometano (6 ml), se adiciona cloruro de oxalil (0.24 ml, 2.68 mmol), seguido de dimetilformamida (5 µl, cat.). La solución fue agitada por 3 horas. La solución fue concentrado al vacío. El crudo fue disuelto en tolueno, 6-cloro-4-(4-fluor- 2-metilfenil)-3-piridinamina (380 mg, 1.61 mmol) fue adicionada, seguido por diisopropiletilamina (0.7 ml, 4 mmol) y dimetilaminopiridina (164 mg, 1.34 mmol), y la solución se mantiene en caliente a 100 °C toda la noche. (resumen, (Pag 39)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 7 y el proceso para preparar el 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]ciclopropanecarboxamida divulgado en D1, consiste en incluir las etapas para llegar al compuesto V:



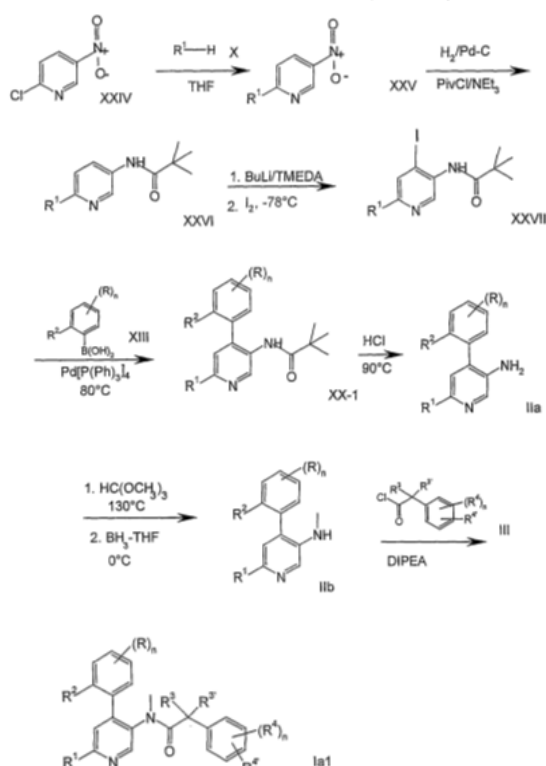
Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas etapas para llegar al compuesto V para luego llegar a un compuesto similar al IX, proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que menciona la síntesis de 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]ciclopropanecarboxamida usando como reactivo de partida la sal 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinamina, seguido de la reacción con ácido 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]ciclopropanecarboxílico. Después de obtenido el compuesto se realiza una reacción de metilación con yoduro de metilo y otros solventes para obtener 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil] N – ciclopropanecarboxamida similar al compuesto IX (Pag 39 y 40).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?

Sin embargo, incluir las etapas para llegar al compuesto V en procesos de síntesis de derivados de fenil-piridina ya está divulgado en D2, que menciona el siguiente proceso de síntesis



(Pág. 23, Esquema 14)

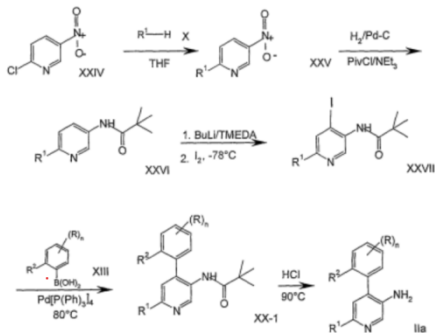
Es importante mencionar que es conocido en el estado del arte la reacción de cloración de compuestos aromáticos utilizando cloruro de fosforilo (POCl_3) es un método conocido en química orgánica para introducir grupos cloro en anillos aromáticos. Este proceso se basa en la activación del cloruro de fosforilo en presencia de catalizadores ácidos de Lewis, generando especies clorantes que reaccionan con el núcleo aromático como se menciona en González⁴ que es la utilizada para llegar del compuesto III al compuesto IV.

⁴ <https://revistasinvestigacion.lasalle.mx/index.php/mclidi/article/view/54>

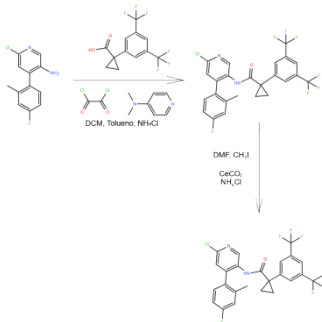
Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a



incluir las etapas en D2 y el conocimiento del estado del arte en las reacciones de cloración con para llegar al compuesto V mencionado



aromáticos, así como las etapas de síntesis del D1 para así llegar al compuesto IX de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente D1 menciona que el compuesto V es uno de los precursores para llegar al compuesto IX y finalmente al compuesto A cuyo nombre es 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aR)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl]-3-piridinil)-N,2-dimetilpropanamida (Pág. 138)

Las reivindicaciones dependientes 1 a 6 y 8 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 7, 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 11 (NC2022/0006071 6 de diciembre de 2022) refiere a: “Un compuesto de fórmula (VII): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un compuesto de Fórmula (VII):	Formula general I	Compuesto representado por la formula (I)
	(Pag 19 0270)	(Pag 38, ejemplo 21)

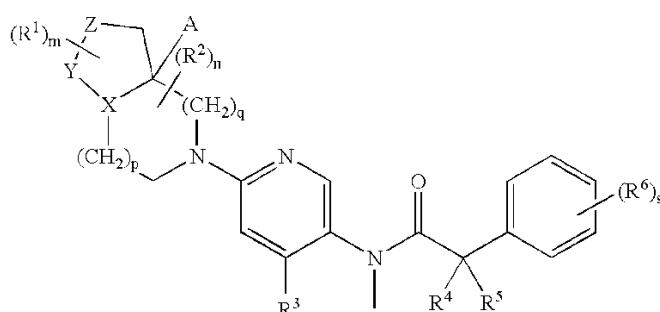


Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

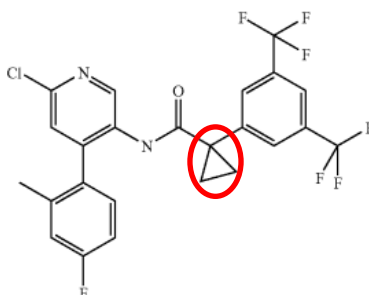
D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida ya que divulga nuevos compuestos derivados bicíclicos que contienen nitrógeno con actividad farmacológica, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento relacionado a disfunciones sexuales como trastorno del deseo sexual, aversión sexual, excitación sexual y de erección sexual. (Pag 15).

(I)



Formula general I (reiv 1 Pag 38)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 11 y el compuesto VII divulgado en D1, consiste en dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático en el compuesto VII (resaltado en el círculo rojo)



No hay evidencia de que el incluir dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático en el compuesto VII proporcione algún efecto técnico diferente

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático en el compuesto VII ya está divulgado en D3, puesto que menciona una serie de compuestos derivados de ciclohexilpridinas útiles como productos farmacéuticos, en donde se encuentran como precursor el 2- (3,5-bistrifluorometilfenil) - N- [6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil) piridin-3-il] isobutiramida para la obtención del compuesto IX y sus derivados (Pag 124).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir dos metilos en el carbono que esta entre el grupo carbonil y el anillo aromático divulgado en D3 en los compuestos de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007028654	10	Novedad
		1 a 9, 11	Nivel inventivo
D2	WO0216324	1 a 9	Nivel inventivo
D3	WO 2015170693	11	Nivel inventivo

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° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0006071		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/081476		9/11/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
15/11/2019				X					
Solicitante									
KANDY THERAPEUTICS LIMITED									
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	1-11
Palabras clave utilizadas	1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-chloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil] ciclopropanocarboxamida, 2- (3,5-bistrifluorometilfenil) -N- [6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil) piridin-3-il] isobutiramida, reacciones de aminas, nitro, velocidad de reacción, rendimiento, reacciones de amida, reacciones de grupo nitro, 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida, 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(4-(4-fluoro 2-metilfenil)-6-((7S,9aS)-7 (hidroxilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H) il)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida. novel nitrogen containing bicyclic, pyridine derivatives Por estructura
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 213/75, C07D 213/73
	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	WO2007028654	15/03/2007	10-11	(Pag 19 0270), (Pag 39 y 40, descripción 1 y 2)	X y Y
	WO0216324	28/02/2002	1-9	(Pag 11, esquema 14)	Y
	WO 2015170693	20/01/2016	11	(Pag 38, ejemplo 21)	Y
	WO2007028654A1	15/03/2007	-	-	A
	WO2011023733.A1	03/03/2011	-	-	A
	US2015011510.A1	8/01/2015	-	-	A
CNIPA Patbase	CN107635557.A	26/01/2018	-	-	A
Googe academic	Gonzales/revista de química organic	03/11/2014	-	-	Y
STnext	WO2015170693	20/04/2017	11	-	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)			⁴ González Rodríguez, E., & Loza Mejía, M. A. (2014). Cloración de compuestos heterocíclicos p-deficientes: Estudio sobre la cloración de la pirazino[2,3-b]quinolin-10(5H)-ona. Memorias Del Concurso Lasallista De Investigación, Desarrollo E innovación, 1. https://doi.org/10.26457/mclidi.v1i0.54		



Oficio N° 180 de 8 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0006071

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: (21/11/2024)	

