

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

Señor(a)
TP THERAPEUTICS, INC.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/012597				
Fecha de Presentación Internacional	23 de enero de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2016/0000475	29 de julio de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0000623	4 de agosto de 2016
	NC2016/0000475	13 de octubre de 2016
	NC2016/0000475	11 de enero de 2017
Dibujos:	NC2016/0000475	29 de julio de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/931,506 Fecha: 24 de enero de 2014	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/049,326 Fecha: 11 de septiembre de 2014	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/106,301 Fecha: 22 de enero de 2015	

2. Análisis de la Prioridad

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

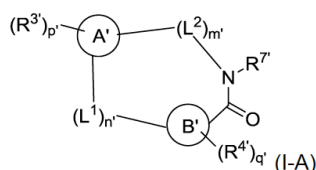
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 18 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0000475 del 11 de enero de 2017).

Título de la solicitud: “MACROCICLOS DE DIARILO COMO MODULADORES DE LA PROTEÍNA QUINASA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad proporcionar compuestos útiles para modular tirosina quinasa TrkA.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/519, C07D 491/22.

4. De la solicitud de patente

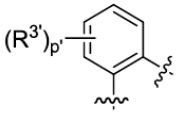
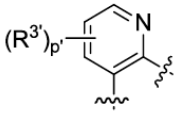
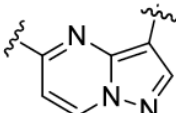
Las reivindicaciones 1, 2 y 6 no son concisas porque las definiciones de los sustituyentes A, B, L1, L2 R3, R4 y R7 comprenden géneros funcionales tales como: heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo bicíclico que contiene 1, 2, 3 átomos de nitrógeno, alquilo C1-C6, Alquenilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros entre otros. Dichas definiciones no permiten entender el alcance de la solicitud. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados (ver tabla).

Sustituciones

Soporte de los ejemplos presentados

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

A	(R^{3'})_{p'}  (R^{3'})_{p'}  O
B	
L1	-(CR1R2)-NR^x-, -(CR1R2)₂-NR^x-, -(CR1R2)-S-, -(CR1R2)-SO₃-, - (CR1R2)-S-, -SO₃- NR^x, -(CR1R2)-O-,
L2	-O-(CR1R2)₂-NR^x, -S-(CR1R2)₂-NR^x, -CO-NR^x-(CR1R2)₃- -CO-NR^x-(CR1R2)₂-O-, -CO-NR^x-(CR1R2)₂-NR^x-, -CO-NR^x-((CR1R2)₂-S-, -CO-NR^x-(CR1R2)₂-SO₂-, -CO-NR^x-(CR1R2)₂-NR^x- SO₂-, -SO-(CR1R2)₂-NR^x, -SO₂-(CR1R2)₂-NR^x
R1 y R2	H, metil, hidroximetil, fluorometil, ciclopropil, -CO-NH₂, CO₂CH₃, propan-2-il, ciclobutil, ciclopropilmetil
R ^x	Metil, 2-hidroxietil, -CH₂-CO-NH₂, pirrolidin-2-ilmetil, propan-2-il, ciclopropil, 1-metilpirrolidin-3-il
R3	F y Cl
R4	H
R7	H, metil

La reivindicación 5 no se encuentra enteramente sustentada porque de todos los anillos bicíclicos mencionados para la selección de B, solo los compuestos que

comprenden el anillo  se encuentran enteramente sustentados, es decir han sido sintetizados y probados según la descripción. Se sugiere restringir la solicitud lo que se encuentra enteramente sustentado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de de prioridad: 24 de enero de 2014, y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011146336	Macrocyclic compounds as trk kinase inhibitors	24 de noviembre de 2011

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

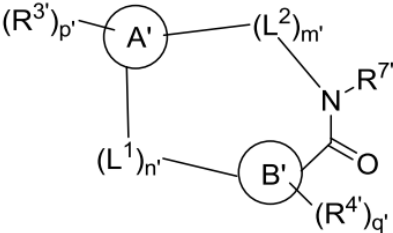
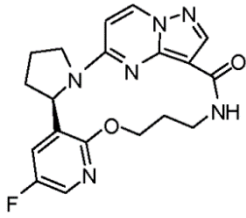
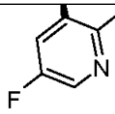
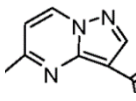
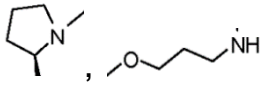
El documento D1¹ divulga un compuesto de fórmula I con actividad moduladora de tirosina quinasa Trk (resumen)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de la siguiente fórmula (I-A)...” (Radicado N° NC2016/0000475 del 11 de enero de 2017).

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

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula I-A 	Compuesto de la fórmula  (ejemplo 3 pág. 46)
El anillo A' es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros	 (ejemplo 3 pág. 46)
el anillo B' es un heteroarilo bicíclico que contiene 1, 2, o 3 átomos de anillo de nitrógeno;	 (ejemplo 3 pág 46)
cada L1 y L2 es, de manera independiente, -C(R1')(R2')-, -O-, -N(Rk')-, -S-, -S(O)- o -S(O)2-; cada R1' y R2' son, de manera independiente, H, deuterio, halógeno, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, -ORa' , -OC(O)Ra' , -OC(O)NRa'Rb' , -OS(O)Ra' , -OS(O)2Ra' , -SRa' , -S(O)Ra' , -S(O)2Ra' , -S(O)NRa'Rb' , -S(O)2NRa'Rb' , -OS(O)NRa'Rb' , -OS(O)2NRa'Rb' , -NRa'Rb' , -NRa'C(O)Rb' , -NRa'C(O)ORb' , -NRa'C(O)NRa'Rb' , -NRa'S(O)Rb' , -NRa'S(O)2Rb' , -	 (ejemplo 3 pág 46)

1
<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2011146336A1&KC=A1&FT=D>

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

NRa'S(O)NRa'Rb', -NRa'S(O)2NRa'Rb', -C(O)Ra', -C(O)ORa', -C(O)NRa'Rb', -PRa'Rb', -P(O)Ra'Rb', -P(O)2Ra'Rb', -P(O)NRa'Rb', -P(O)2NRa'Rb', -P(O)ORa', -P(O)2ORa', -CN, o -NO₂, o R1' y R2' tomados junto con el carbono o los carbonos a los que se hallan unidos forman un cicloalquilo C3-6 o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde cada alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, y heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros no es sustituido, o cada alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, heteroarilo monocíclico o bicíclico y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, de manera independiente, es sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, -ORe', -OC(O)Re', -OC(O)NRe'Rf', -OS(O)Re', -OS(O)2Re', -OS(O)NRe'Rf', -OS(O)2NRe'Rf', -SRe', -S(O)Re', -S(O)2Re', -S(O)NRe'Rf', -S(O)2NRe'Rf', -NRe'Rf', -NRe'C(O)Rf', -NRe'C(O)ORf', -NRe'C(O)NRe'Rf', -NRe'S(O)Rf', -NRe'S(O)2Rf', -NRe'S(O)NRe'Rf', -NRe'S(O)2NRe'Rf', -C(O)Re', -C(O)ORe', -C(O)NRe'Rf', -PRe'Rf', 2 -P(O)Re'Rf', -P(O)2Re'Rf', -P(O)NRe'Rf', -P(O)2NRe'Rf', -P(O)ORe', -P(O)2ORe', -CN, y -NO₂; cada Rk' es, de manera independiente, H, deuterio, alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde cada alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, y heteroarilo monocíclico o bicíclico no es sustituido, o cada alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, y heteroarilo monocíclico o bicíclico, de manera independiente, es sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, -ORe', -OC(O)Re', -OC(O)NRe'Rf', -OS(O)Re', -OS(O)2Re', -OS(O)NRe'Rf', -OS(O)2NRe'Rf', -SRe', -S(O)Re', -S(O)2Re', -S(O)NRe'Rf', -S(O)2NRe'Rf', -NRe'Rf', -NRe'C(O)Rf', -NRe'C(O)ORf', -NRe'C(O)NRe'Rf', -NRe'S(O)Rf', -NRe'S(O)2Rf', -NRe'S(O)NRe'Rf', -NRe'S(O)2NRe'Rf', -C(O)Re', -C(O)ORe', -C(O)NRe'Rf', -PRe'Rf', -P(O)Re'Rf', -P(O)2Re'Rf', -P(O)NRe'Rf', -P(O)2NRe'Rf', -P(O)ORe', -P(O)2ORe', -CN, y -NO₂;

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

cada R3' y R4' es, de manera independiente, deuterio, halógeno, -ORc', -OC(O)Rc', -OC(O)NRc'Rd', -OC(=N)NRc'Rd', -OS(O)Rc', -OS(O)2Rc', -OS(O)NRc'Rd', -OS(O)2NRc'Rd', -SRc', -S(O)Rc', -S(O)2Rc', -S(O)NRc'Rd', -S(O)2NRc'Rd', -NRc'Rd', -NRc'C(O)Rd', -NRc'C(O)ORd', -NRc'C(O)NRc'Rd', -NRc'C(=N)NRc'Rd', -NRc'S(O)Rd', -NRc'S(O)2Rd', -NRc'S(O)NRc'Rd', -NRc'S(O)2NRc'Rd', -C(O)Rc', -C(O)ORc', -C(O)NRc'Rd', -C(=N)NRc'Rd', -PRc'Rd', -P(O)Rc'Rd', -P(O)2Rc'Rd', -P(O)NRc'Rd', -P(O)2NRc'Rd', -P(O)ORc', -P(O)2ORc', -CN, -NO2, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, o dos grupos cualesquiera R3' o dos grupos R4' cualesquiera tomados junto con el anillo al que se encuentran unidos forman un cicloalquilo C5-8 o un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, en donde cada alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, heteroarilo monocíclico o bicíclico cicloalquilo C5-8 y un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, de manera independiente, no es sustituido, o cada alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, heteroarilo monocíclico o bicíclico cicloalquilo C5-8 y un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, de manera independiente, se sustituye por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6,	Flúor, Hidrógeno (ejemplo 3 pág 46)
R7' es H, deuterio, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde cada alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, y heteroarilo monocíclico o bicíclico no es sustituido, o cada alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, y heteroarilo monocíclico o bicíclico, de manera independiente, es sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio, halógeno, -ORi', -OC(O)Ri', -OC(O)NRi'Rj', -OS(O)Ri', -OS(O)2Ri', -OS(O)NRi'Rj', -OS(O)2NRi'Rj', -SRi', -S(O)Ri', -S(O)2Ri', -S(O)NRi'Rj', -S(O)2NRi'Rj', -NRi'Rj', -NRi'C(O)Rj', -NRi'C(O)ORj', -NRi'C(O)NRi'Rj', -NRi'S(O)Rj', -NRi'S(O)2Rj', -NRi'S(O)NRi'Rj', -NRi'S(O)2NRi'Rj', -C(O)Ri', -C(O)ORi', -C(O)NRi'Rj', -PRI'Rj', -P(O)Ri'Rj', -P(O)2Ri'Rj', -P(O)NRi'Rj', -P(O)2NRi'Rj', -P(O)ORi', -P(O)2ORI', -CN, y -NO2; cada Ra', Rb', Rc', Rd', Re', Rf', Ri' y Rj', de manera independiente,	Hidrógeno (ejemplo 3 pág 46)

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

se selecciona del grupo que consiste de H, deuterio, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, cicloalquilo C3-6, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C6-10, y heteroarilo;	
m' es 2, 3, 4, o 5	3 -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - (ejemplo 3 pág 46)
n' es 2, 3, o 4	2 -CH ₂ -CH ₂ - (ejemplo 3 pág 46)
p' es 0, 1, 2, 3, o 4;	1 F (ejemplo 3 pág 46)
q' es 0, 1, 2, 3, o 4;	4 H (ejemplo 3 pág 46)
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	Sus sales farmacéuticamente aceptables

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto macrocíclico de fórmula I (ejemplo 3 pág. 46) que presenta actividad moduladora de TrkA.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el sustituyente L1 de los compuestos de la solicitud son aminoalquilos lineales mientras que el sustituyente respectivo del compuesto D1 es un heterocicloalquilo que comprende el N dentro del ciclo.

No se evidencia efecto por incluir aminoalquilos lineales, ya que los compuestos divulgados en D1 presentan IC₅₀ entre 1 y 100 nM en la modulación de la actividad tirosina quinasa y en ensayos de afinidad por TrkA (tabla 1 pág. 35). En la solicitud se menciona el ensayo de inhibición de quinasas pero no muestran resultados que demuestren nivel inventivo (ejemplo biológico 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en D1 para obtener compuestos alternativos”.

Sin embargo, incluir aminoalquilos lineales en el sustituyente L1 es una modificación mínima la cual se le reconoce actividad inventiva si muestra un efecto técnico sorprendente.

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría incluir aminoalquilos lineales en el sustituyente L1 en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

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

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2011146336	1 a 18	Nivel inventivo

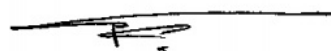
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Oficio N° 15910

Ref. Expediente N° NC2016/0000475

Elaborado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA
Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ