

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Señor(a)
FLEXUS BIOSCIENCES, INC.
notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - 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/US2015/059316				
Fecha de Presentación Internacional	5 de noviembre 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	NC2017/0005218	25 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005218	25 de mayo de 2017
	NC2017/0005218	15 de septiembre de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/075,678 Fecha: 5 de noviembre de 2014.	

2. Análisis de la Prioridad

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

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 7 del capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2017/0005218, del 15 de septiembre de 2017).

Título de la solicitud: "COMPUESTOS QUE MODULAN LA ENZIMA OXIDORREDUCTASA INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA (IDO) Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN LOS COMPUESTOS" (Modificado bajo el radicado No. NC2017/0005218, del 15 de septiembre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos que modulan la enzima oxidorreductasa indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden los compuestos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/16, C07C 13/02, C07C 13/16.

4. De la solicitud de patente

Título

El título es demasiado general porque no menciona como mínimo el anillo farmacofórico que define los compuestos de la presente solicitud. Se requiere realizar las correcciones necesarias.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

El pliego reivindicatorio presenta por lo menos 2 reivindicaciones dependientes y por lo tanto no es claro, ya que se supone que los compuestos específicos deben hacer parte de la reivindicación principal 1 y de su respectiva amplitud. Se requiere realizar la dependencia correcta en la reivindicación 3.

La reivindicación 1 no es concisa, porque a pesar de haber realizado una aclaración en algunos de las sustituciones de arilo y heteroarilo, aún se encuentran definiciones demasiado generales que no permiten entender la invención. Específicamente, nos referimos a los siguientes términos o expresiones: “heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 elementos opcionalmente sustituido”, “opcionalmente sustituido”, con los cuales se podrían presentar una infinidad de sustituciones que no encontrarían límite ni sustento en la descripción. En el caso del heteroarilo bicíclico también es necesario definir la cantidad y el tipo de heteroátomos y en el caso de la mención “opcionalmente sustituido”, de toda la reivindicación 1 es necesario limitar correctamente tales sustituciones, de conformidad con lo soportado en la descripción.

La reivindicación 5 no es clara ni concisa cuando menciona: “y al menos un agente terapéutico adicional, en el que el al menos un agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico, un agente modulador del sistema inmunitario y/o inflamatorio, un agente antihipercolesterolémico, o un agente anti-infeccioso”, ya que al pretender proteger todas estas familias de compuestos se podrían presentarse múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en la descripción. Lo anterior aplica para las reivindicaciones 6 y 7. Se requiere delimitar la invención de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo o eliminar dichas referencias del pliego reivindicatorio.

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 patente de la cual se invoca prioridad: 5 de noviembre de 2014, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Presentación
D1	US2003190298	“Resorcinol derivatives”	09/Octubre/2003
D2	US2013197095	“Substituted 4-aminocyclohexane	01/Agosto/2013

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

		derivatives"	
D3	WO2004054974	"CCR5 Antagonists as therapeutic agents"	01/Julio/2004
D4	WO2009052320	"Methods and compounds for modulating cannabinoid activity"	23/Abril/2009
D5	EP1781656	"Aryl-substituted polycyclic amines, method for the production thereof, and use thereof as a medicament"	19/Diciembre/2007
D6	US20110218183	"Fused Bicyclic mTOR Inhibitors"	08/Septiembre/2011
D7	WO2007095050	"N-Hydroxyguanidines as modulators of indoleamine 2,3-dioxygenase"	23/Agosto/2007

El documento D1¹ divulga (resumen) derivados de resorcinol y a su uso como agentes aclaradores de la piel.

El documento D2² divulga (resumen) derivados de ciclohexano sustituidos que tienen afinidad por el receptor μ -opioide y el receptor ORL 1, los métodos para su producción, los medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la producción de medicamentos.

El documento D3³ divulga (resumen) derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de quimiocinas CCR5, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos para tratar la infección por VIH y afecciones asociadas. La invención también se refiere a métodos de tratamiento o profilaxis de otras enfermedades y trastornos mediados por CCR5.

El documento D4⁴ divulga (resumen) el uso de ciertos compuestos químicos en métodos para tratar dolor, inflamación, neuropatía, enfermedad neurodegenerativa, trastorno de ansiedad, trastorno de la función motora, trastorno de la fertilidad, trastorno del apetito, trastorno metabólico, trastorno del movimiento y cáncer.

¹URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2003190298A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20031009&DB=&locale=en_EP

²URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2013197095A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130801&DB=&locale=en_EP

³URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004054974&KC=&locale=en_EP&FT=E

⁴URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009052320&KC=&locale=en_EP&FT=E

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

El documento D5⁵ divulga (resumen) compuestos derivados de aminas policíclicas sustituidas con arilo, en particular aminas bicíclicas, y sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales.

El documento D6⁶ divulga (resumen) compuestos bicíclicos que son inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR) cinasa de mamífero (también conocida como FRAP, RAFT, RAPT, SEP). En particular, la presente invención está dirigida a compuestos bicíclicos fusionados que son inhibidores de mTOR útiles en el tratamiento del cáncer.

El documento D7⁷ divulga (resumen) compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I):...*” ver definiciones en el pliego reivindicatorio (Radicado No. NC2017/0005218, del 15 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D1
----------------------------	----

⁵URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=EP&NR=1781656B1&KC=B1&FT=D&ND=1&date=20071219&DB=&locale=en_EP

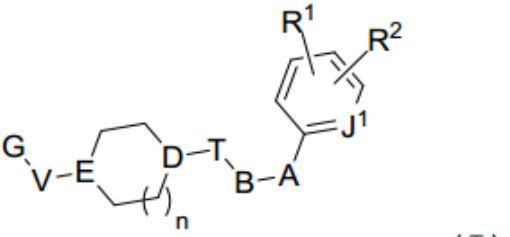
⁶URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2011218183A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20110908&DB=EPODOC&locale=en_EP

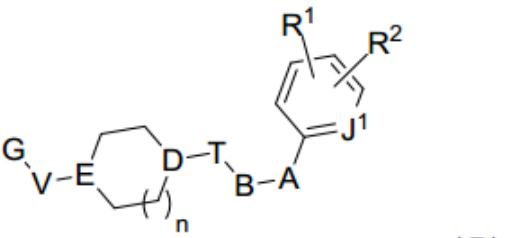
⁷URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2007095050A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070823&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

 (I)	[0109] trans-4=(2,4-Dihydroxyphenyl)cyclohexylphenylcarbamate; (pág. 5)
R ¹ y R ² son H	H
J ¹ es CH	CH
A es -NH-	-NH-
B es -CO-	-CO-
T es -O-	-O-
n es 1	1
D y E son -C(R ⁵) y -C(R ⁶) respectivamente; R ⁵ y R ⁶ siendo H.	ciclohexil
V es un enlace	enlace
G es un grupo arilo de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido	2,4-dihidrofénil

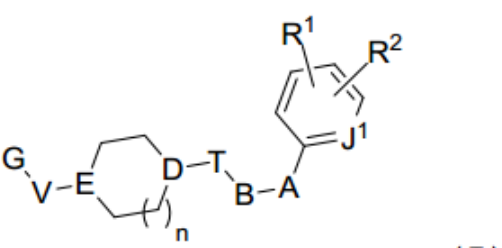
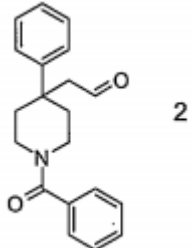
Características esenciales	D2
 (I)	[0436] 1H-NMR (DMSO-d₆): 0.80 (3H, t); 1.08 (9H, m); 1.45 (2H, m); 1.93 (10H, m); 2.45 (2H, m); 7.31 (5H, m). d) N-(1-butyl-4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylmethyl)-4-chlorobenzol sulphonamide (pág. 31)
R ¹ es H R ² es halógeno	H y Cl
J ¹ es CH	CH
A es -SO ₂ -	-SO ₂ -
B es -NH-	-NH-
T es -CR ³ R ⁴ - siendo R ³ y R ⁴ = H	-CH ₂ -
n es 1	1
D es CR ⁵ y R ⁵ es butilo	ciclohexil
E es -C(R ⁶) siendo R ⁶ -N(R ^{5a}) ₂ donde R ^{5a} es metilo	-CN(CH ₃) ₂
V es un enlace	enlace
G es un grupo arilo de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido	fenilo

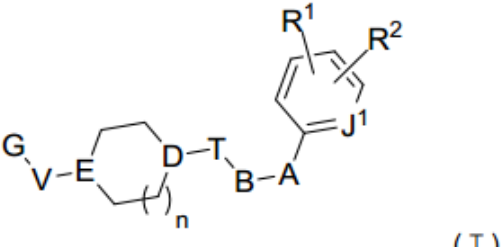


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Características esenciales	D3
 (I)	 2 (pág. 50)
R ¹ y R ² son H	H
J ¹ es CH	CH
A es -CO-	-CO-
B es un enlace	Enlace
T es un enlace	Enlace
n es 1	1
D es N; E es -C(R ⁶), R ⁶ es un alquilo C1 opcionalmente sustituido	-CH ₂ -C(O)H
V es un enlace	enlace
G es un grupo arilo de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido	fenilo

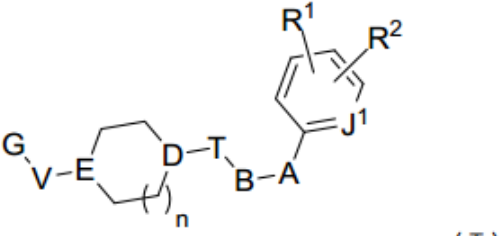
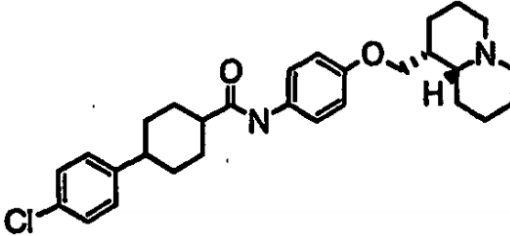
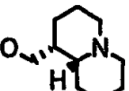
Características esenciales	D4
 (I)	3. <u>N-(phenyl)-N'-(4-phenylcyclohexy)-urea (59.4)</u> (párr. 360, pág. 112)
R ¹ y R ² son H	H
J ¹ es CH	CH
A es -NH-	-NH-
B es -CO-	-CO-
T es -NH-	-NH-
n es 1	1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

D y E son -C(R5) y -C(R6) respectivamente; R ⁵ y R ⁶ siendo H.	-CH ₂ -C(O)H
V es un enlace	enlace
G es un grupo arilo de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido	fenilo

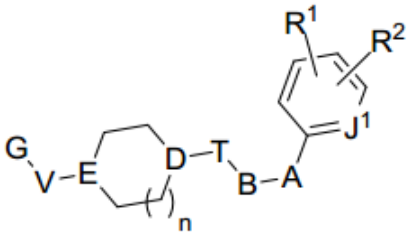
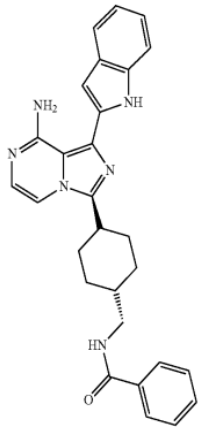
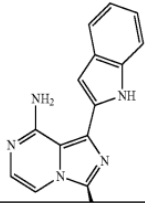
Características esenciales	D5
 (I)	 (pág. 34, comp. 22)
R ¹ es H; R ² es alcoxi C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido	H; 
J ¹ es CH	CH
A es -NH-	-NH-
B es -CO-	-CO-
T es un enlace	enlace
n es 1	1
D y E son -C(R5) y -C(R6) respectivamente; R ⁵ y R ⁶ siendo H.	ciclohexil
V es un enlace	enlace
G es un grupo arilo de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido	p-clorofenil
Características esenciales	D6



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

 (I)	 (pág. 18, tercer compuesto) (ver además compuestos: pág. 18, cuarto compuesto, pág. 19, primer compuesto y ejemplo 78, pág 104)
R ¹ y R ² son H.	H;
J ¹ es CH	CH
A es -CO-	-CO-
B es -NH-	-NH-
T es -CH ₂ -	-CH ₂ -
n es 1	1
D y E son -C(R ⁵) y -C(R ⁶) respectivamente; R ⁵ y R ⁶ siendo H.	ciclohexil
V es un enlace	enlace
G es un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 elementos opcionalmente sustituido	

De acuerdo con las tablas anteriores, en donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con los documentos D1 a D6, se concluye que dichos compuestos ya se encuentran anticipados a partir del arte previo. Por lo tanto, la reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad.

La reivindicación dependiente 2 y 4 a 7 también se encuentran anticipadas a partir de lo revelado en los documentos D1 a D6 y por tanto tampoco cumplen el requisito de novedad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

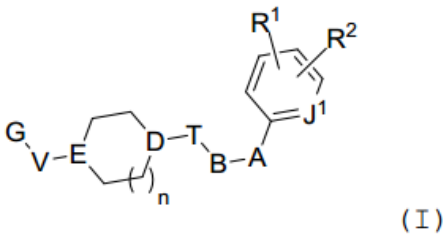
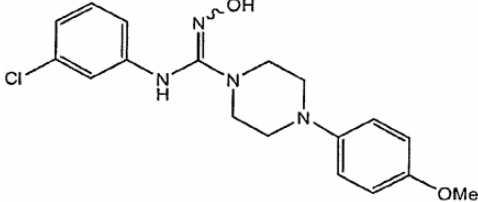
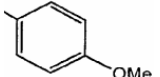
Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I):...*” ver definiciones en el pliego reivindicatorio (Radicado No. NC2017/0005218, del 15 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D7
 (I)	 (pág. 30)
R ¹ es H; R ² es halógeno	H; Cl.
J ¹ es CH	CH
A es -NH-	-NH-
B es un enlace, -C(O)-, -NH-, -CH ₂ -, o -CHR ³ -	No menciona sino >CN(OH)
T es un enlace	enlace
n es 1	1
D y E son N	N
V es un enlace	enlace
G es un grupo arilo de 5 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituido	

El documento D7 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1, consiste en la opción de B en el enlazador A-B-T, que puede ser un enlace, -C(O)-, -NH-, -CH₂-, o -CHR³-.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

El efecto que logra esta característica, es que se obtienen compuestos moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) revelados en D7, para obtener otros alternativos a los conocidos en dicho documentos del estado del arte?

Así las cosas, el mismo documento D7 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos, en donde en lugar de un átomo de oxígeno, se encuentra el nitrógeno que se enlaza con la fracción OH.

Lo anterior es importante porque las modificaciones de los sustituyentes de compuestos conocidos por su actividad o mecanismo de acción, 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 en cualquiera de los sustituyentes, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ⁸, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. En la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en reemplazar un nitrógeno por un carbono en el enlazador A-B-T, pero que, como se mencionó anteriormente, al no existir una comparación entre el estado del arte y la presente invención se consideran variaciones estructurales de rutina y no se cumple el requisito de nivel inventivo.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D7, y con sus conocimientos básicos y simples en

⁸ **Silverman, R. B.**, "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9952

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

química heterocíclica o en las sustituciones reveladas en D7, habría podido “proponer” cualquier modificación en dichos sustituyentes, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 3 no menciona características inventivas adicionales, se considera que tampoco cumple el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2003190298	1, 2, 4 a 7	Novedad
D2	US2013197095	1, 2, 4 a 7	Novedad
D3	WO2004054974	1, 2, 4 a 7	Novedad
D4	WO2009052320	1, 2, 4 a 7	Novedad
D5	EP1781656	1, 2, 4 a 7	Novedad
D6	US20110218183	1, 2, 4 a 7	Novedad
D7	WO2007095050	1 y 3	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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9952

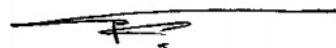
Ref. Expediente N° NC2017/0005218

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,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ
Revisado: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ