

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

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Señor(a)
AKARNA THERAPEUTICS LTD.
notificaciones@clarkemodet.com.co

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/IB2015/002549				
Fecha de Presentación Internacional	21 de diciembre 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	NC2017/0007121	17 de julio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0007121	17 de julio de 2017
	NC2017/0007121	3 de octubre de 2017
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/095,646 Fecha: 22 de diciembre de 2014	

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

Oficio N° **13242**

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

2. Análisis de la Prioridad

Solamente se acepta la reivindicación de prioridad para las reivindicaciones 1 a 37 y 68 a 81; pero no se acepta para las reivindicaciones 38 a 67, porque los compuestos representados por las fórmulas (III) y (IV) no se encuentran divulgados explícitamente en la solicitud sobre la cual se reivindica prioridad.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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 81 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2017/0007121 del 3 de octubre de 2017).

Título de la solicitud: “AGONISTAS DEL RECEPTOR DE FARNESOIDE-X DERIVADOS DE 6,8,12-TRIAZATRICICLO[7.5.0.02,7]TETRADECA-1(9),2,4,6,10-PENTAENO-10-CARBOXAMIDA O 6,8,12-TRIAZATRICICLO[7.5.0.02,7]TETRADECA-1(9),2,4,6,10PENTAENO-10-CARBOXILATO” (modificado en el Radicado NC2017/0007121 del 3 de octubre del 2017).

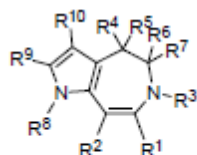
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar agentes moduladores de la actividad del receptor farnesoide X (FXR) para el tratamiento de enfermedades colestáticas, enfermedad de hígado graso no alcohólico y enfermedad inflamatoria.

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

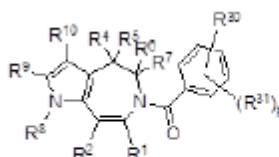
Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos bicíclicos del tetrahidropirrolo[2,3-d]diazepina derivados de las fórmulas (I) y (II):



Fórmula (I);



Fórmula (II);

y

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/407; A61P3/00; C07D487/14.

5. De la solicitud de patente

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

Las reivindicaciones 1 a 67 y 69 a 78 no son concisas porque las definiciones de R¹, R², R³ y R¹⁹ a R²⁸ involucran una elevada variabilidad estructural que involucra el intercambio de estructuras simples como un átomo de hidrógeno por moléculas de elevada complejidad estructural como un heteroarilo sustituido para el mismo radical.

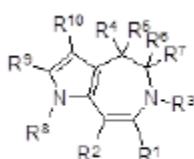
De igual forma, las reivindicaciones incluyen radicales no limitados apropiadamente, debido al uso de términos funcionales como “arilo”, “heterocicloalquilo” y “heteroarilo”, para los cuales no se incluye una limitación apropiada del tamaño de los anillos y del tipo y cantidad de heteroátomos. Igualmente, la solicitante incluye dentro de las reivindicaciones la expresión “sustituido” pero no indica el tipo de radicales lo cual afecta la concisión de la solicitud.

De acuerdo con la materia ejemplificada, los sustituyentes preferidos para la presente solicitud corresponden a:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121



Fórmula (I);

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R ¹	H
R ²	-COO(alquil C1 a 6) o -C(O)NH(alquil C ₁₋₆)
R ³	-C(O)-fenil que puede estar sustituido con halógeno, alcoxi C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con heterociclil C ₆ ,
R ⁴	H o alquil C ₁₋₆
R ⁵	H o alquil C ₁₋₆
R ⁶	H o alquil C ₁₋₆
R ⁷	H o alquil C ₁₋₆
R ⁸	H.
R ⁹ y R ¹⁰	Juntos forman un anillo heteroaril C ₆ que puede estar sustituido con halógeno o con alcoxi C ₁₋₆ que a su vez puede estar sustituido con -OH.

En consecuencia, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 1 a 81 carecen del requisito de sustento descriptivo, toda vez que reclaman solvatos o profármacos de los compuestos, esta solicitud carece de información que permita establecer el desarrollo de dichos solvatos y profármacos, no hay ejemplos y tampoco se divulga la mejor manera de obtenerlos, por lo cual, la persona versada en la materia requeriría desarrollar un elevado y complejo número de ensayos para obtener la materia reclamada. Por lo anterior, se requiere a la solicitante para que retire esta reclamación.

Se requiere a la solicitante para que corrija el error tipográfico farmacéuticamente por farmmacéuticamente en la reivindicación 80.

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

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 22 de diciembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2005/009387	Azepine derivatives as pharmaceutical agents	3/febrero/2005
D2	WO2007/070796	Azepinoindole derivatives as pharmaceutical agents	21/junio/2007

El documento D1¹ divulga compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad del receptor de farnesoide X (resumen).

El documento D2² enseña compuestos derivados de azepinoindol que exhiben afinidad por el receptor farnesoide X (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Un compuesto derivado de la fórmula (I)*” (Radicado NC2017/0007121 del 3 de octubre de 2017).

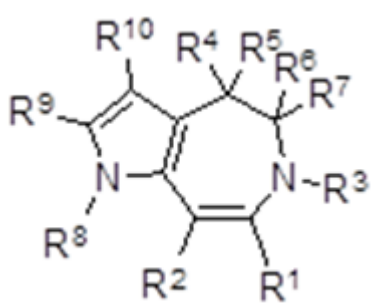
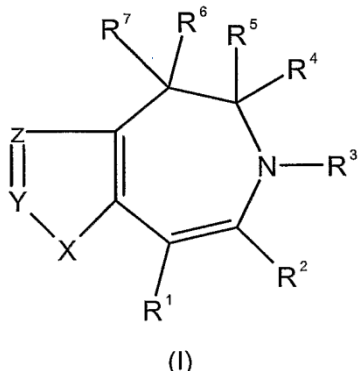
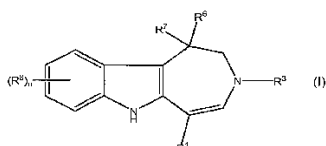
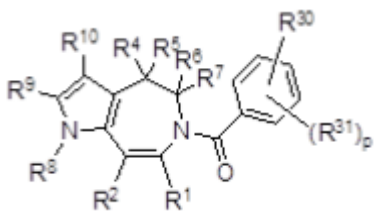
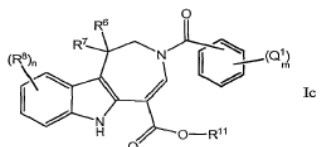
¹<https://patents.google.com/patent/WO2005009387A2/en?q=WO2005009387>

²<https://patents.google.com/patent/WO2007070796A1/en?q=WO2007070796>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto derivado de la fórmula:  -N- -CH- -CH-	Un compuesto de fórmula:  (I) X es NR⁹ Y es CH Z es CH	Un compuesto que tiene la fórmula (I):  (I)
Un compuesto de fórmula (II) 		como se observa en la figura Ic:  Ic Donde Q1 es hidroxilo, halógeno, haloalcoxi, aril o heterocicloalquil. (pág. 74)
R¹ hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,	R² hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,	Hidrógeno

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

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo. R^2 $C(O)OR^{25}$, $C(O)N(R^{25})R^{26}$ R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C8, arilo, heterocicloalquilo C2-C9, heteroarilo	arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo. R^1 $-CO_2R^{14}$ o $-C(O)N(R^{15})R^{16}$ R^{14}, R^{15} y R^{16} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo y heteroarilo	R^1 $-C(J)OR^{11}$, J es O. R^{11} se selecciona entre: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo y heteroarilo
R^3 H, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C8, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$. R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} y R^{24} se seleccionan de entre: hidrógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C8, arilo, -(alquileno C1-C2)-(arilo), heterocicloalquilo C2-C9,	R^3 H, alquilo, alquenilo, alquinil, cicloalquil, aril, heteroaril, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{23}$, $-C(O)N(R^{24})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{24})N(R^{21})S(O)_2R^{23}$, $-N(R^{15})C(O)R^{23}$. R^{10}, R^{12}, R^{21}, R^{22}, R^{23} y R^{24} se seleccionan de entre: hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquilo, aril, aralquil, heterocicilil,	R^3 se selecciona de H, COR^9, $C(O)N(R^{11})R^{12}$. R^9, R^{11} y R^{12} se seleccionan entre alquil, alquinil, alquenil, cicloalquil, aril, heterocicilil

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

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

heteroarilo.	heteroaril	heterociclilalquil. Heteroaril.
R ⁴ y R ⁵ se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6 alquinilo C2-C6.	R ⁶ y R ⁷ se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquil, alquenil, alquinil.	R ⁶ y R ⁷ son Alquil.
R ⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-10 C6.	R ⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquil, alquenil, alquinil.	H
R ⁷ hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6	R ⁵ hidrógeno, halógeno, alquil	H
R ⁸ hidrógeno, alquilo C1-C6.	R ⁹ hidrógeno, alquil	H
R ⁹ y R ¹⁰ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido;	R ³⁰ y R ³¹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido	Un anillo fenil

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de azepina los cuales son activos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de farnesoide X (pág. 2, líneas 22 a 33). Adicionalmente, esta anterioridad enseña ejemplos específicos donde el anillo de azepina se encuentra sustituido por un grupo -C(O)fenil a su vez sustituido por un halógeno (ejemplos 5, 6, 7, 10, 11). En el ensayo de transfección la mayoría de los compuestos evaluados en D1 presentaron un EC₅₀ o un IC₅₀ menor a 10 µM con una eficacia mayor al 100% (págs. 104 y 105).

La diferencia entre la invención, definida en la 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la presente solicitud divulga una selección específica del anillo tetrahidropirrolol[2,3-*d*]azepina.

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

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

El efecto que logra el incluir esta selección consiste en proveer agentes con $EC_{50} < 1$ micromolar en el ensayo de transactivación (transfección de células) de agonistas de FXR (Tabla 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos derivados de azepinoindol conocidos en D1 que logren una actividad $EC_{50} < 1$ micromolar en el ensayo de transactivación mediante agonistas de FXR?

Sin embargo, el anillo de tetrahidropirrol[2,3-*d*]azepina seleccionado por la solicitante como grupo principal, ya se había divulgado en el documento D2, en donde se da a conocer compuestos derivados de la fórmula I, los cuales son moduladores del receptor X de farnesoid. De igual forma, los compuestos de D2 comprenden otros radicales específicos tales como el anillo de azepina sustituido en el nitrógeno por un grupo $-C(O)fenil$, como el seleccionado en la reivindicación 21 de la presente solicitud, donde dicho fenil puede estar igualmente sustituido por Q^1 que comprende los mismos sustituyentes seleccionados por la solicitante para R^{30} y R^{31} (pág. 74, figura Ic, párr. [0343]). Los compuestos de D2 exhibieron actividad agonista a FXR con un EC_{50} menor a 250 nM y una eficacia mayor al 100% para la mayoría de los compuestos ensayados (párr. [0849] y [0851]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar el núcleo de tetrahidropirrol[2,3-*d*]azepina como enseña el documento D2 a partir de los agentes divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 1 a 46, 49 a 67 y 69 a 81 carecen de nivel inventivo porque el documento D1 enseña la fórmula (I), donde X es NR^9 , Y es CR^{30} y Z es CR^{31} , y en donde R^{30} y R^{31} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido (Pág. 22, reiv. 1), dando lugar a

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

Oficio N° 13242

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

los compuestos de las fórmulas (IIa) a (IIj), (III) y (IV) y los demás sustituyentes tienen el mismo significado que se incluyó en la tabla comparativa.

Las reivindicaciones 1 a 46, 49 a 67 y 69 a 81 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 a 46, 49 a 67 y 69 a 81 son afectadas por nivel inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005/009387	1 a 46, 49 a 67 y 69 a 81	Nivel inventivo
D2	WO2007/070796	1 a 46, 49 a 67 y 69 a 81	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.

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

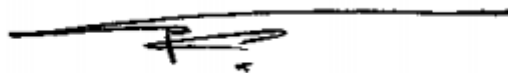
Oficio N° **13242**

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



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

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA