

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

Oficio N° **15234**

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

Señor(a)
PIMERA INC.
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/US2015/030046				
Fecha de Presentación Internacional	9 de mayo 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	NC2016/0003915	8 de noviembre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0003915	8 de noviembre de 2016
	NC2016/0004042	10 de noviembre de 2016
	NC2016/0003915	5 de abril de 2017
	NC2017/0004547	5 de mayo de 2017
	NC2016/0003915	5 de octubre de 2018
Respuesta del solicitante:	NC2016/0003915	5 de octubre de 2018

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

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

Prioridades:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	62/050,202
	Fecha: 15 de septiembre de 2014		
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	61/991,282
	Fecha: 9 de mayo de 2014		
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	62/054,054
	Fecha: 23 de septiembre de 2014		
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	62/128,208
	Fecha: 4 de marzo de 2015		

2. Análisis de la Prioridad

Se aceptan las reivindicaciones de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

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 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 4 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2016/0003915 del 5 de octubre de 2018).

Título de la solicitud: "COMPUESTOS DERIVADOS DE TRICICLOS NITROGENADOS QUE CONTIENEN UNA NAFTIRIDINA CONDENSADA CON UN

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

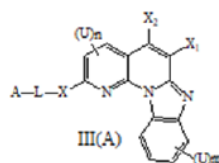
Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

BENCIMIDAZOL” (modificado Radicado N°. NC2016/0003915 del 5 de octubre de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar agentes que interrumpan selectivamente la transcripción por polimerasa I de ARN (Pol I) durante la síntesis de ARN pre-ribosomal para el tratamiento del cáncer, como anti-inflamatorios y terapéuticos antivíricos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de la fórmula III(A) o sales farmacéuticamente aceptables de estos:



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

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no lo delimita de manera adecuada; en el caso puntual, el objeto de la solicitud divulga compuestos inhibidores de la transcripción POL1, derivados de 1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

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

La reivindicación 1 no es clara porque el término: “opcionalmente”, es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 3 no es clara pues la expresión “cualquiera de las reivindicaciones previas” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención.

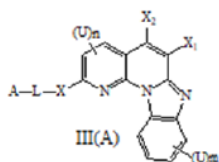
Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Compuestos definidos por la fórmula III(A):



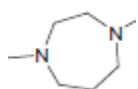
o sales farmacéuticamente aceptables de estos (Reiv. 1, 3 (parcialmente) y 4 (parcialmente)).

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

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

Grupo inventivo 2: Compuestos no contenidos dentro de la fórmula III(A), por ejemplo, los compuestos en los cuales, al unirse los radicales R4, R5 y R6 forman anillos mayores a 5 miembros en los compuestos 2A a 2G en donde dicha estructura es:



; igualmente, los compuestos donde los radicales R2 y R3 son grupos como 1-ciclopropiletil, ciclopropil, tetrahidropiranyl, metilpirazin o metiloxetan en los compuestos 2B a 2F, los cuales no se encuentran dentro de las definiciones de la fórmula III(A) (Reiv. 2, 3 (parcialmente) y 4 (parcialmente)).

No se guarda un concepto común inventivo los conjugados no comparten una estructura esencial para la actividad común.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

8. 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: 9 de mayo de 2014 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008060693	"Tetracyclic imidazole analogs"	22/Mayo/2008
D2	Art. 1*	"Novel Cyano- and Amidino-Substituted Derivatives of Styryl-2-Benzimidazoles and Benzimidazo[1,2-a]quinolines. Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding, and Antitumor Evaluation, Part 3"	2007

*Hranjec M et al. "Novel Cyano- and Amidino-Substituted Derivatives of Styryl-2-Benzimidazoles and Benzimidazo[1,2-a]quinolines. Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding, and Antitumor Evaluation, Part 3", European Journal of Medicinal Chemistry, Vol 50(23), pp 5696-5711.

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

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

La anterioridad D1¹ divulga análogos tetracíclicos de imidazol que inhiben la proliferación celular y/o inducen la apoptosis (Resumen).

La anterioridad D2² divulga compuestos derivados de benzimidazol[1,2-a]quinolinas y su síntesis, dichos compuestos poseen actividad antitumoral (Resumen).

9. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

Grupo inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto que tiene la fórmula II(A) ...*” (Radicado N°. NC2016/0003915 del 5 de octubre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D3
Un Compuesto de fórmula III(A)	Compuesto de fórmula	Compuesto derivado de la fórmula:

1

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008060693A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20080522&DB=&locale=en_EP#

2

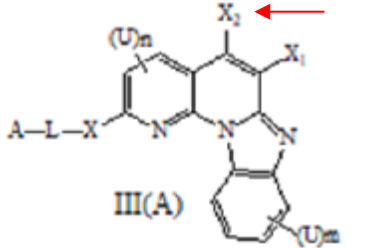
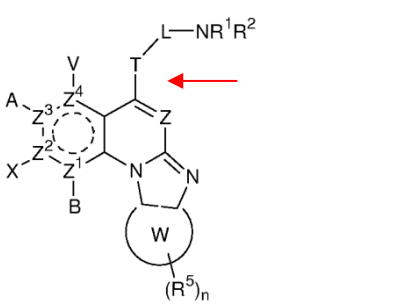
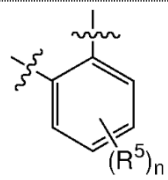
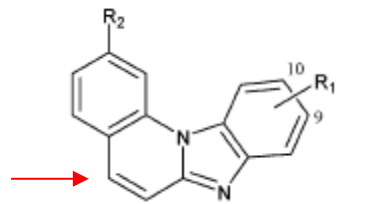
<https://pubs.acs.org/action/doSearch?field1=Contrib&text1=hranjec&field2=AllField&text2=&field3=AllField&text3=&field4=AllField&text4=&field5=AllField&text5=&accessType=allContent&Earliest=&Earliest=&AfterYear=&BeforeYear=&pubDateRange=Earliest>

Página 6 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

 III(A)	 Z CR3 Z1, Z2, Z3 y Z4 C N W  (Reiv. 1; Reiv. 13)	 (Pág. 5697, Fig. 1)
O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	O una sal farmacéuticamente aceptable	
	(Reiv. 1)	
L		No se menciona
Enlace		
Alquileo		
A		
NR4R5		
R4 y R5		
Alquilo		
X	X	
NR6	NR1R2	
R6	R1 y R2	
Alquilo	Alquilo	
R6 se liga opcionalmente a R4 o R5 para formar un anillo de 3-5 miembros	Se pueden ciclar para formar un grupo azaciclo	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

X1	R3	No se menciona
CONR2R3	CONR'2	
R2 y R3	R'	
H	H	
Alquilo	Alquilo	
Heteroalquilo con heteroátomo de O	Heteroalquilo con heteroátomo O	
Alquenilo		
Heteroalquenilo con heteroátomo de N		
X2	No se menciona	
H		H
(U)n y (U)m	R5	R1
H	H	H
	(Reiv. 1)	(Pág. 5697, Fig. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque enseña agentes tetracíclicos derivados del imidazol, los cuales son citotóxicos probablemente moduladores de la transcripción de RNA, igualmente son moduladores de la interacción de formación de cuádruples de ácidos nucleicos con la nucleolina, una proteína que está asociada con la apoptosis.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados de D1 consiste en que, en la presente solicitud, el radical X2 corresponde a un átomo de hidrógeno.

El efecto que logra el incluir un átomo de hidrógeno en la posición correspondiente al radical X2 de la presente solicitud no se puede determinar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener compuestos inhibidores de la proliferación celular y/o inductores de la apoptosis alternativos?

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

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

Sin embargo, la selección de un H en la posición X2 sobre derivados azino-fusionados cíclicos del benzimidazol, para proveer agentes anticancerígenos ya se había divulgado en el documento D2 (fig. 1). Los compuestos 2-36 de D2 fueron ensayados frente a su potencial antiproliferativo en un panel de 7 líneas celulares humanas, seis de las cuales se derivaban de diversos tipos de cáncer, incluyendo HeLa, MCF-7, SW620, MiaPaCa-2, Hep-2, H460 y uno de fibroblasto diploide normal, WI38 y se encontró una alta selectividad de estos compuestos. La actividad de los compuestos ensayados en D2 fue ligeramente potenciada por la introducción de un sustituyente cloro. De los resultados de IC50 presentados en el documento D2 se concluyó que la concentración de los compuestos cíclicos (18-21, 32-25) es 2-10 veces más baja que los análogos acíclicos. Los compuestos cíclicos ensayados en esta anterioridad tienen un IC50 entre 1 a 17 μ M a excepción del compuesto 19 que frente a SW620 tiene un IC50 de 0,4 μ M. Esto evidencia la potencia anticancerígena de este grupo farmacofórico cuando X2 es H.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se encontraría motivada a utilizar un átomo de H como sustituyente según lo enseña D2 en reemplazo del radical T-L-NR1-NR2 incluido en los compuestos dados a conocer en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

La reivindicación 1 es afectada por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 9 de este Oficio.

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

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

Oficio N° 15234

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008060693	1	Nivel Inventivo
D2	Art. 1*	1	Nivel inventivo

11. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

El solicitante argumenta que *“las reivindicaciones modificadas son novedosas e inventivas sobre el estado de la técnica. Como se menciona en la Acción Oficial que se contesta, una de las diferencias entre la presente solicitud y la técnica anterior es que en los compuestos reclamados X2 es H”*

Se aclara que este despacho reconoce la novedad de la presente solicitud con respecto a las anterioridades D1 y D2, toda vez que la reivindicación se ha limitado considerablemente, sin embargo, mantiene su objeción sobre el nivel inventivo por las razones anteriormente descritas.

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° **15234**

Ref. Expediente N° NC2016/0003915

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