

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

Oficio N° **15309**

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
	NC2017/0005218	08 de noviembre de 2018
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/075,678 Fecha: 5 de noviembre de 2014.	

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

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

2. Análisis de la Prioridad

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 16 del capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2017/0005218, del 08 de noviembre de 2018).

Título de la solicitud: "COMPUESTOS DE QUINOLIN-CICLOHEXIL AMIDA QUE MODULAN LA ENZIMA OXIDORREDUCTASA INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA (IDO) Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN TALES COMPUESTOS" (Modificado bajo el radicado No. NC2017/0005218, del 08 de noviembre de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos que modulan la enzima oxidoreductasa 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

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

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

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

La reivindicación 1 no es concisa, porque a pesar de haber realizado una modificación en las opciones de los sustituyentes, cae en una contradicción al reclamar dos formas diferentes de la invención. Por un lado, dejó las opciones que venían del anterior pliego reivindicatorio, donde A es SO₂, B es NH, y T es CR₃R₄; o A es NH, B es C(O), y T es un enlace; o A es NH, B es CHR₃, y T es CR₃R₄; o A es NH, B es C(O), y T es OCH₂; o A es CHR₃, B es NH, y T es C(O)CH₂; o A es NH, B es CHR₃, y T es CR₃R₄; o A es CHR₃, B es un enlace, y T es NH; y G es un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 elementos opcionalmente sustituido. Y luego como una opción diferente adiciona unas definiciones diferentes para G que no incluyen la opción de arilo opcionalmente sustituido. Es decir que de todas maneras deja la misma materia anteriormente reclamada y estudiada y por tanto no se puede entender el objeto a proteger. Nótese que las opciones están separadas por la disyunción “o” que separa una materia de otra. Se requiere realizar las correcciones adecuadas.

Además, en concordancia con la anterior aclaración, para la primera parte de la materia reclamada se mantiene la objeción realizada en el primer examen de fondo, en cuanto a que 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 sea o no 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.

Las reivindicación 10, 11, 14, 15 y 16 no son claras ni concisas cuando mencionan: “y al menos un agente terapéutico adicional, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es seleccionado del antagonista de CTLA-4, un antagonista de PD1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de LAG-3, un agonista de CD137, un agonista de GITR, un agonista de OX40, un antagonista de OX40L, un agonista o antagonista de CD40, un agonista de CD27, un antagonista de BTLA, un antagonista de TIM-3, un antagonista de A2aR, un antagonista de receptor de inhibidor asesino, o un anticuerpo B7H3”, “en combinación adicional con

Página 3 de 11

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

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

al menos un agente quimioterapéutico”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es BMS986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, o BMS-986156”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab, MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF05082566, TRX-518, MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG-7888, lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271”, respectivamente, 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. Se requiere delimitar la invención de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo o eliminar dichas referencias del pliego reivindicatorio.

Adicionalmente, las reivindicaciones 10 a 16 no son claras cuando en el preámbulo se menciona la palabra “combinación”, el cual corresponde al resultado de juntar dos moléculas o principios activos, pero no es un producto tangible, entendible como producto susceptible de reproducción. Se requiere realizar las correcciones necesarias y redefinir la materia de dichas reivindicaciones.

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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Presentación
D2	US2013197095	“Substituted 4-aminocyclohexane derivatives”	01/Agosto/2013
D5	EP1781656	“Aryl-substituted polycyclic amines, method for the production thereof, and use thereof as a medicament”	19/Diciembre/2007
D7	WO2007095050	“N-Hydroxyguanidines as modulators of indoleamine 2,3-dioxygenase”	23/Agosto/2007

D2¹ 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

¹URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2013197095A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130801&DB=&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la producción de medicamentos.

D5² divulga (resumen) compuestos derivados de aminas policíclicas sustituidas con arilo, en particular aminas bicíclicas, y sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales.

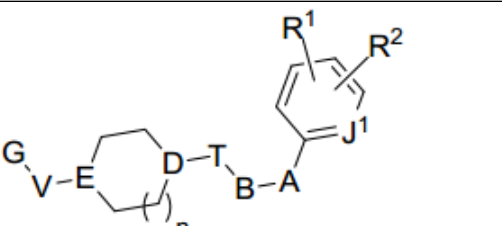
D7³ divulga (resumen) compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

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 08 de noviembre de 2018).

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

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)

²URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=EP&NR=1781656B1&KC=B1&FT=D&ND=1&date=20071219&DB=&locale=en_EP

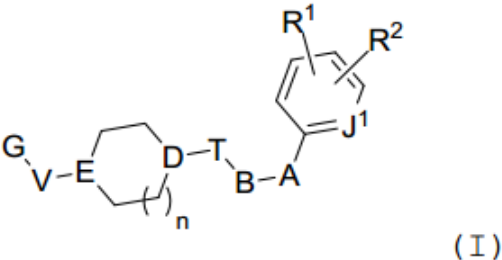
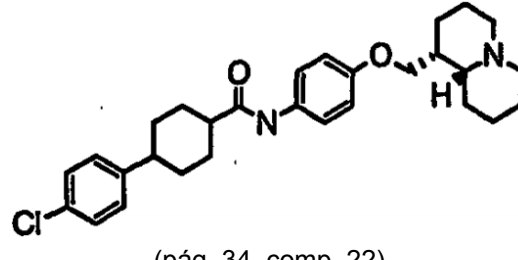
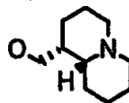
³URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2007095050A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070823&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

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	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 arilo 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(R ⁵) y -C(R ⁶) respectivamente; R ⁵ y R ⁶ siendo H.	ciclohexil
V es un enlace	enlace
G es un arilo opcionalmente sustituido	p-clorofenil

De acuerdo con las tablas anteriores, en donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con D2 y D5, 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

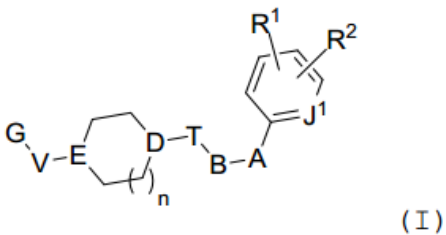
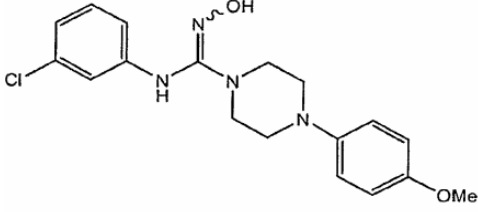
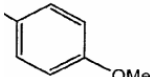
Oficio N° 15309

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 08 de noviembre de 2018).

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 -C(O)- y -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 arilo opcionalmente sustituido	

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.

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

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

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 -C(O)- y -CHR3-.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

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 el estado del arte?

Así las cosas, 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.

Los compuestos de la presente solicitud no demuestran una mejoría técnica o un efecto técnico sorprendente o inesperado, cuando se comparan con los compuestos de D7, los cuales actúan en la misma diana farmacológica.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los las sustituciones de los compuestos de D7, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, 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 las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tampoco cumplen 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
------	-----------	----------------------------	----------------------

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

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

D2	US2013197095	1	Novedad
D5	EP1781656	1	Novedad
D7	WO2007095050	1 a 16	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de novedad y nivel inventivo.

El señor solicitante menciona que con las modificaciones propuestas, se supera el requisito de novedad, por encontrarse diferentes los sustituyentes ahora reclamados. En cuanto al nivel inventivo señala que también con las modificaciones propuestas no se afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dicho documento. Señala que cada uno de los compuestos reivindicados y ejemplificados en el documento D7 contiene, como mínimo, un grupo hidroxiguanadina con un CN (OH) (ver por ejemplo, la reivindicación 1 y los ejemplos 1-19). En ninguna parte del documento D7 se sugiere que modificaciones al grupo CN(OH) serían deseables o efectivas.

Respuesta de la Oficina

Frente a dichos argumentos, esta Oficina le aclara a la solicitante lo siguiente:

1) En cuanto a la Novedad: es claro que la solicitante comete un error al presentar materia opcional agrupada en dos conjuntos de definiciones de A-B-T, que aún presentan definiciones anticipadas en los documento D2 y D5, que contemplan la misma materia que se define en la presente invención. Además, como se dijo anteriormente, el hecho de que sean dos opciones de materia puede conllevar a que se dificulte entender el objeto de la invención y sea opcional tomar para estudio o bien una materia u otra. Es decir, que el requisito de Novedad, no se encuentra superado.

2) En cuanto al requisito de Nivel Inventivo, se le aclara a la solicitante que los compuestos de D7, se consideran muy cercanos a la presente invención, porque además de presentar actividad similar, tienen estructuralmente gran cantidad de similitudes y la diferencia encontrada es fácilmente modificable para cualquier persona medianamente versada en la materia.

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

Oficio N° 15309

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Como se mencionó en el primer examen de fondo, 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 ⁴, 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.

No se evidencia un efecto técnico sorprendente, superior o inesperado de los compuestos de la presente invención, sobre los compuestos del estado del arte, porque no hay una comparación que evidencie que este tipo de agentes antiproliferativos presentan datos de actividad que no se conocía en el estado del arte.

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

⁴ **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° **15309**

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

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 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: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ
Revisado: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ