

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

Señor(a)
DENALI THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA 1 QUE INTERACTÚA CON EL RECEPTOR”***.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/016509.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de febrero de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/292202 del 05/02/2016.

US 62/341,019 del 24/05/2016.

US 62/363,775 del 18/07/2016.

US 62/385,217 del 08/09/2016.

US 62/417,219 del 03/11/2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 25 de febrero de 2019, bajo el número NC2019/0001672, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20 del radicado N° NC2019/0001672 del día 25 de febrero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de proteínas quinasas 1 para contrarrestar patologías relacionadas con ellas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula I, sus composiciones y métodos in vitro que contemplan los compuestos o sus reivindicaciones.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

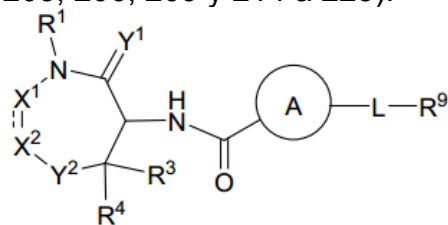
El pliego reivindicatorio no es conciso, porque presenta diferentes reivindicaciones independientes, pero al revisar cada una de las estructuras podemos observar que están abarcadas todas ellas, en la misma amplitud de la reivindicación 1 y por lo tanto se sugiere replantear la forma de reclamar los compuestos de la invención.

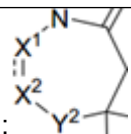
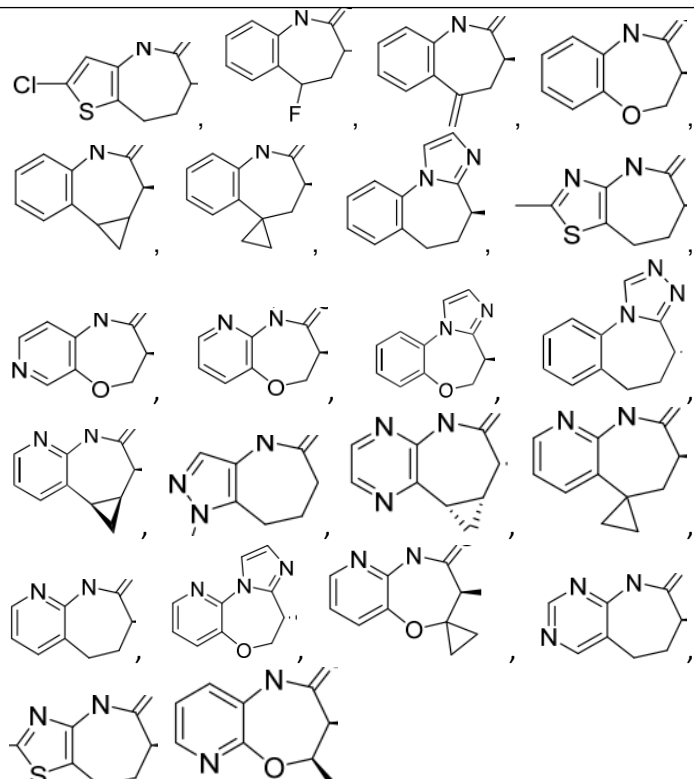
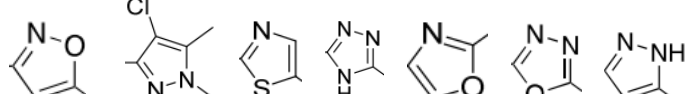
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

La reivindicación 1 no es concisa ya presenta una amplia gama de posibilidades en cada uno de sus sustituyentes que no permiten entender el objeto de la invención. Además, la expresión “*opcionalmente sustituido*”, que se presenta en todo el pliego reivindicatorio, tampoco es concisa porque se podrían presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones que no tienen sustento en el capítulo descriptivo. Se requiere delimitar correctamente la invención de conformidad con la descripción, de acuerdo con los compuestos que al ser ensayados mostraron el IC₅₀ clasificado con +++ = 0,0001 µM < IC₅₀ < 1 µM la cual sería la actividad relevante como inhibidores de proteínas quinasas, y cuyos sustituyentes serían (compuestos 1A, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7A, 8, 9, 10, 11, 11A, 11B, 12, 12A, 12B, 30, 32, 35, 38A, 41, 42, 44, 45, 46A, 51, 52, 54A, 54B, 55, 56, 57, 58, 59, 60A, 61, 62, 63, 64, 66, 68A, 69A, 70A, 71A, 72, 73, 74, 75A, 76, 77, 78, 79, 80A, 81A, 82A, 83A, 84, 85, 86, 89B, 90B, 92, 94, 96, 100A, 101B, 103B, 105A, 107B, 109A, 110B, 111B, 112, 114A, 115, 116, 117, 119B, 120A, 122, 123, 124, 125B, 126, 128, 130, 134 a 140, 142 a 145A, 146, 147, 148A, 149, 150, 151, 152B, 153, 154B, 156B, 157B, 158, 160A, 161 a 170A, 171 a 175, 177A, 178A, 179A, 180A, 181B, 182B, 183B, 188, 192, 195 a 203, 205, 206, 209 y 214 a 225):

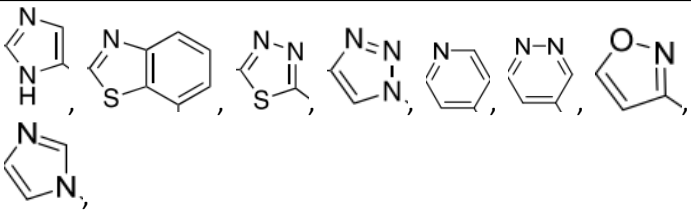
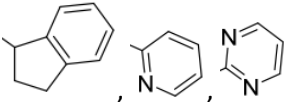


 Anillo formado con:	
Y ¹	Oxígeno,
R ¹	Metilo
A	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

	
L	Ausente, -C(R ⁸) ₂ , ciclopropilo, -O-
R ⁸	H o alquilo C ₁ -C ₆
R ⁹	 Fenilo, , ,
R ³ y R ⁴	H

Se requiere delimitar correctamente la invención.

La reivindicación 18 no es clara porque hace referencia a la descripción cuando menciona: “en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4” y por lo tanto se requiere adicionar los compuestos bien sea con su estructura o nombre su IUPAC.

4. 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: 05 de Febrero de 2016, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004002960	“Substituted quinoline CCR5 receptor antagonists”	08/Enero/2004
D2	WO2014125444	“Heterocyclic amides as kinase inhibitors”	21/Agosto/2014

D1¹ enseña (resumen y página 1) diferentes compuestos heterocíclicos derivados de quinolina, antagonistas del receptor CCR5.

D2² enseña (resumen) compuestos derivados de amidas heterocíclicas que inhiben la quinasa RIP1, sus métodos de fabricación de uso.

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 reclama “Un compuesto de la fórmula I:” (Radicado No. NC2019/0001672 del día 25 de febrero de 2019)

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

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

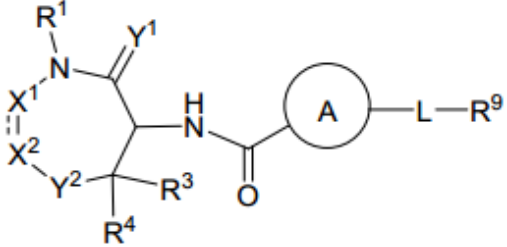
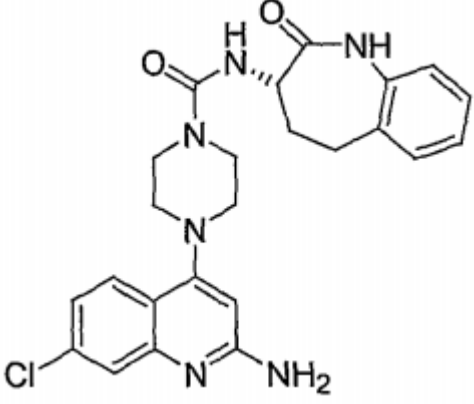
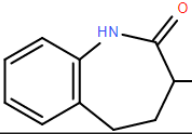
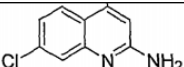
1URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2004002960A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20040108&DB=&locale=en_EP

2URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2014125444A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20140821&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

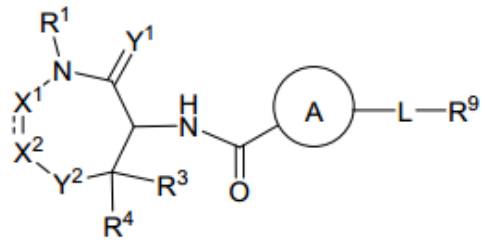
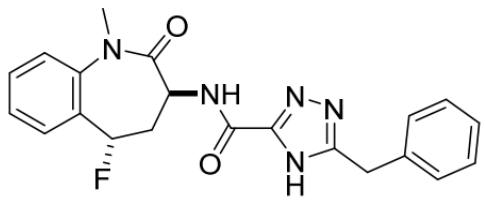
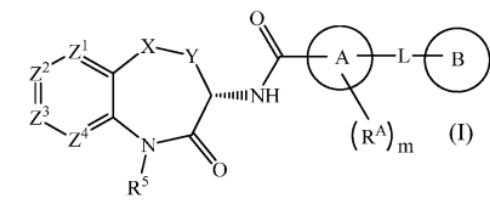
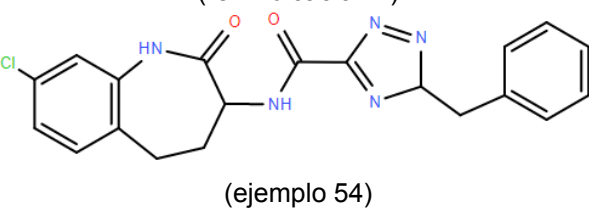
	 (ejemplo 182) (ver también ejemplos 183 y 190)
X ¹ y X ² juntos forman un anillo heteroarilo	
Y ¹ es O	O
R ¹ es H	H
R ³ y R ⁴ son H	H
A es heterociclilo	
L está ausente	ausente
R ⁹ es heteroarilo opcionalmente sustituido	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

6.2. Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 2 reclama “*Un compuesto de la fórmula I:*” (Radicado No. NC2019/0001672 del día 25 de febrero de 2019)

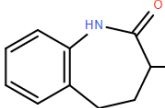
Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
  (ejemplo 12)	 (reivindicación 1)  (ejemplo 54)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

X ¹ y X ² juntos forman un anillo heteroarilo	
Hidrógeno	---
Y ¹ es O	O
Y ² es -C(R ₆) ₂	C
R ₆ es H	H
R ¹ es H	H
R ³ y R ⁴	H
A es heterociclilo	
L es -C(R ₈) ₂ - siendo R ⁸ = H	CH ₂
R ⁹ es arilo	fenilo

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, porque divulga compuestos derivados de amidas heterocíclicas que inhiben la quinasa RIP1 y por tanto adecuado contra patologías relacionadas con quinasas.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y lo revelado en D2, consiste en la sustitución de hidrógeno en vez de cloro sobre el anillo principal de tetrahydrobenzo[b]azepina.

No obstante dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos revelados en D2, para proveer derivados de amidas heterocíclicas alternativos a los conocidos en el estado del arte?

Sin embargo, D2 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. D2 revela compuestos estructuralmente muy cercanos a los que se reclaman en la presente invención y que también son inhibidores de quinasas. Nótese que algunos compuestos de D2 se solapan en buena parte de las estructuras con los de fórmula I de la presente invención. Tal como se encuentran las reivindicaciones 1 y 2 no se encuentran diferencias estructurales que permitan identificar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, D2 también presenta actividad sobre quinasas y sus patologías relacionadas y no se puede atribuir un efecto técnico asociado a la diferencia de un átomo de hidrógeno por uno de cloro en una parte específica del anillo principal de tetrahydrobenzo[b]azepina. La anterior afirmación encuentra sustento en el hecho de que, al revisar la comparación presentada por el solicitante, visible en la página 485 de la descripción y subsiguientes, lo único que puede demostrarse es que la dosis requerida del compuesto 12 de D2 es mayor que la del compuesto 42 de la presente invención (0,8 (mL/min/kg para el compuesto de la presente invención versus 6,8 mL/min/kg para el compuesto de D2). No se puede atribuir un efecto técnico para todos los compuestos reclamados en la invención porque la comparación se realizó exclusivamente entre dos compuestos que tienen distintas estructuras y que no son los más cercanos, al revisar las sustituciones. Además, puede que el compuesto 42 de la presente invención haya mostrado un resultado de 0,8 (mL/min/kg) en Hepatocito humano CLhep, pero ese resultado no demuestra un efecto para los demás compuestos de la invención porque en la misma tabla 6 de la descripción, en el mismo ensayo se evidencian resultados superiores a 6.8 mL/min/kg que es el resultado del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

compuesto de D2 y que permitiría pensar inclusive algunos compuestos de D2, presentan dosis mejores que las de la presente invención, cuando se evalúa su actividad.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar los compuestos de D2, habría podido modificar alguno de sus sustituyentes, de manera alternativa, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 18 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión

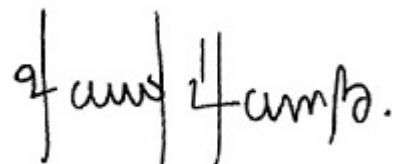
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004002960	1	Novedad
D2	WO2014125444	2 – 18	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0008707		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/016509		3 de febrero de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
05 de Febrero de 2016				X					
Solicitante									
DENALI THERAPEUTICS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18
Palabras clave utilizadas	inhibitors of kinase; inflammation; protein kinase 1 ; 2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2- b] [1,4]oxazepin; hexahydrobenzo[b]cyclopropa[d]azepin.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 403/12, C07D 413/14, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 471/04, C07D 261/18, C07D 487/04, C07D 491/048, C07D 495/04, C07D 498/04, C07D 498/14, C07D 513/04
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	WO2004002960	08/Enero/2004	1	(ejemplo 182 ver también ejemplos 183 y 190)	X
	WO2014125444	21/Agosto/2014	2 a 18	(Ejemplo 12 y 54; reivindicación 1)	X,Y
	WO2006044504	27/Abril/2006	N/A	N/A	A
	WO2009095759	06/Agosto/2009	N/A	N/A	A
	WO2006044449	27/Abril/2006	N/A	N/A	A
	WO2009095788	06/Agosto/2009	N/A	N/A	A
	EP1939187	02/Julio/2008	N/A	N/A	A
	WO2008045484	17/Abril/2009	N/A	N/A	A
	WO2009095789	06/Agosto/2009	N/A	N/A	A
	WO2009105348	06/Agosto/2009	-	-	
USPTO	WO2014125444	21/Agosto/2014	2 a 18	(Ejemplo 12 y 54; reivindicación 1)	X,Y
PATBASE	WO2004002960	08/Enero/2004	1	(ejemplo 182 ver también ejemplos 183 y 190)	X
ORBIT	WO2014125444	21/Agosto/2014	2 a 18	(Ejemplo 12 y 54; reivindicación 1)	X,Y

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4807 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 21/Mayo/2019	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ	