

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Señor(a)
AKARNA THERAPEUTICS LTD.

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”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2015/002549
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de diciembre de 2015.
PRIORIDAD: US 62/095,646 22 de diciembre de 2014.

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)

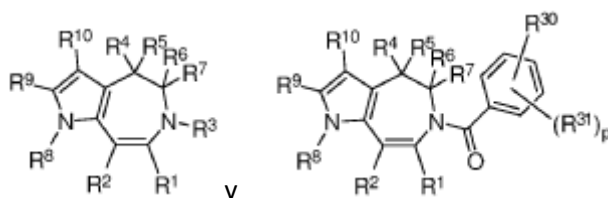
Se aceptan las modificaciones radicadas el 5 de febrero de 2019, bajo el número NC2017/0007121, por ajustarse a los requisitos legales.

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 84 del radicado N° NC2017/0007121 del 5 de febrero de 2019.

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.

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



3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

La(s) reivindicaciones 1, 21, 38 y 39 no son concisas porque cada uno de los radicales R³, R⁸, R²⁰, R²⁵ a R²⁸, abarcan una amplia variabilidad estructural ya que se propone la intercambiabilidad de un grupo pequeño como un H, por grupos de alta voluminosidad, con una elevada carga electrónica como un arilo o un heterocicloalquilo.

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.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de diciembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

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

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

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

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto que tiene la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este*” (Radicado N° NC2017/0007121 del 5 de febrero de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto que tiene la Fórmula (I)	Un compuesto de fórmula:	Un compuesto de fórmula:

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005009387A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050203&DB=&locale=en_EP#

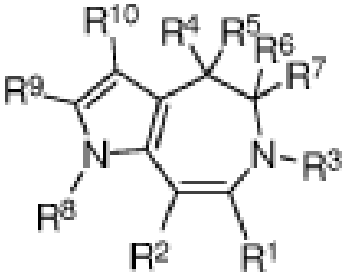
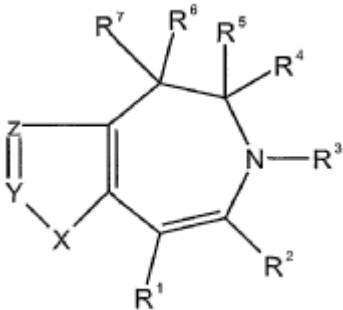
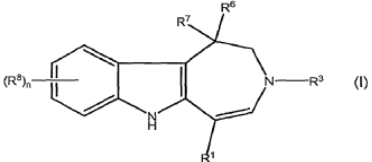
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007070796A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070621&DB=&locale=en_EP#



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

		 (I)
	X es NR ⁹	
	Z es CR ³¹ .	
	Y es CR ³⁰	
	(Reivindicación 1)	(Reivindicación 1)
R¹	R²	
hidrógeno.	hidrógeno	Hidrógeno
R²	R¹	R¹
-C(O)OR ²⁵	-CO ₂ R ¹⁴	-C(O)OR ¹¹
-C(O)N(R ²⁵)R ²⁶ ,	-C(O)N(R ¹⁵)R ¹⁶	
R²⁵ y R²⁶	R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶	R¹¹
hidrógeno,	hidrógeno,	hidrógeno,
alquilo C ₁ -C ₆ ,	alquilo,	alquilo,
cicloalquilo C ₃ -C ₈ ,	cicloalquilo,	cicloalquilo,
arilo	arilo,	arilo,
R³	R³	R³
-C(O)OR ²⁰	-C(O)OR ¹⁰	-COR ⁹ ,
-C(O)N(R ²¹)R ²² .	-C(O)N(R ¹¹)R ¹²	-C(O)N(R ¹¹)R ¹²
R²⁰, R²¹, R²²	R¹⁰, R¹², R²¹, R²², R²³ y R²⁴	R⁹, R¹¹ y R¹²
hidrógeno,	hidrógeno,	
alquilo C ₁ -C ₆ ,	Alquilo	Alquilo
alqueno C ₂ -C ₆ ,	Alqueno	Alqueno
alquino C ₂ -C ₆ ,	Alquino	Alquino
cicloalquilo C ₃ -C ₈ ,	Cicloalquilo	Cicloalquilo
arilo,	Arilo	Arilo
R⁴ y R⁵	R⁶ y R⁷	R⁶ y R⁷
Hidrógeno	Hidrógeno	
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	Alquilo
alqueno C ₂ -C ₆	Alqueno	
alquino C ₂ -C ₆	Alquino	
R⁶	R⁴	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
alqueno C ₂ -C ₆	Alqueno	
alquino C ₂ -C ₆	Alquino	
R⁷	R⁵	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno.
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
alcoxi C ₁ -C ₆ ,		
alqueno C ₂ -C ₆		
alquino C ₂ -C ₆		
R⁸	R⁹	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
R⁹ y R¹⁰ junto con los átomos de carbono a los que están unidos	R³⁰ y R³¹ junto con los átomos a los que están unidos	



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno	Heteroarilo	Fenilo
--	-------------	--------

El documento 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 (Ej. 5, 6, 7, 10, 11). Por otro lado, D1 enseña que el anillo de pirrol puede estar fusionado por un anillo heteroarilo a través de los radicales R30 y R31 (Reiv. 1). En el ensayo de transfección la mayoría algunos de los compuestos evaluados en D1 presentaron un EC_{50} menor a 0,1 μM con una eficacia mayor al 100% (Pág. 104 y 105).

La diferencia entre la invención, definida en la 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la presente solicitud los radicales R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno, mientras que en D1 R³⁰ y R³¹ se unen para formar un anillo carboxílico sin nitrógeno como se muestra en los ejemplos.

El efecto que logra el incluir esta selección consiste en proveer agentes derivados de azepina los cuales son activos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de farnesoide X, y que presentan $EC_{50} < 1 \mu M$ 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 para obtener agentes alternativos moduladores del receptor farnesoide X?

Sin embargo, el anillo de tetrahidropirrolo[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 igualmente moduladores del receptor X de farnesoide. De igual forma, los compuestos de D2 comprenden otros radicales específicos seleccionados en la presente solicitud, tales como el anillo de azepina sustituido en el nitrógeno por un grupo R⁴ que corresponde a un grupo $-C(O)fenil$ (Pág. 74, figura 1c), como el seleccionado en la reivindicación 21 de la presente solicitud. En D2 se divulga igualmente que dicho fenil puede estar sustituido por un radical Q1 que comprende el mismo tipo de sustituyentes seleccionados por la solicitante en R³⁰ y R³¹ (Pág. 74, figura 1c, 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]). De manera específica los compuestos de los compuestos 7, 62, 66, 72, 73, 77, 79, 86, 136 y 147 que poseen un anillo aromático fusionado al pirrol presentan una actividad con valores de EC_{50} entre 0.001-0.1 μM , lo cual está dentro del mismo orden de magnitud de los compuestos de la presente solicitud (Tabla 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar el núcleo de tetrahidropirrolo[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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

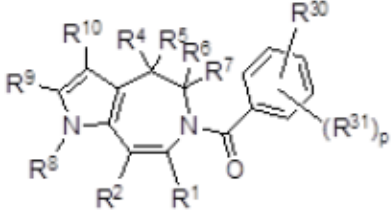
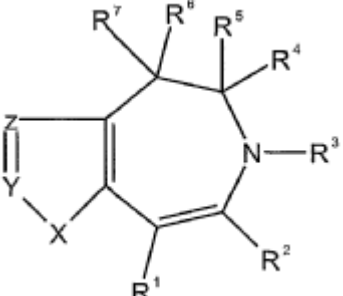
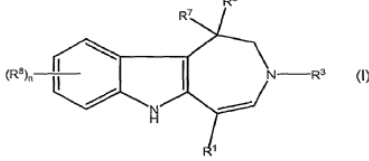
Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Las reivindicaciones 2 a 11, carecen de nivel inventivo porque el documento D1 enseña la fórmula (I), donde X es NR⁹, Y es CR³⁰ y Z es CR³¹, y en donde R³⁰ y R³¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido (Pág. 22, reiv. 1), dando lugar la estructura general de los compuestos de las fórmulas (Ia) a (Ij), y los demás sustituyentes tienen el mismo significado que se incluyó en la tabla comparativa.

La reivindicación 21 consiste en: “Un compuesto que tiene la Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este” (Radicado N° NC2017/0007121 del 5 de febrero de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto que tiene la Fórmula (II) 	Un compuesto de fórmula:  X es NR ⁹ Z es CR ³¹ . Y es CR ³⁰ R ³ es -C(O)R ¹⁰ R ¹⁰ es aril (Reivindicación 1)	Un compuesto de fórmula:  (I) R ³ es -COR ⁹ , R ⁹ es aril (Reivindicación 1)
R ¹	R ²	
hidrógeno.	hidrógeno	Hidrógeno
R ²	R ¹	R ¹
-C(O)OR ²⁵	-CO ₂ R ¹⁴	-C(O)OR ¹¹
-C(O)N(R ²⁵)R ²⁶ ,	-C(O)N(R ¹⁵)R ¹⁶	
R ²⁵ y R ²⁶	R ¹⁴ , R ¹⁵ y R ¹⁶	R ¹¹
hidrógeno,	hidrógeno,	hidrógeno,
alquilo C ₁ -C ₆ ,	alquilo,	alquilo,
cicloalquilo C ₃ -C ₈ ,	cicloalquilo,	cicloalquilo,
arilo	arilo,	arilo,
R ⁴ y R ⁵	R ⁶ y R ⁷	R ⁶ y R ⁷
Hidrógeno	Hidrógeno	
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	Alquilo
alquenilo C ₂ -C ₆	Alquenilo	
alquinilo C ₂ -C ₆	Alquinil	
R ⁶	R ⁴	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
alquenilo C ₂ -C ₆	Alquenilo	
alquinilo C ₂ -C ₆	Alquinilo	
R ⁷	R ⁵	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno.
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
alcoxi C ₁ -C ₆ ,		



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

alqueno C ₂ -C ₆		
alqueno C ₂ -C ₆		
R ⁸	R ⁹	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
alqueno C ₁ -C ₆	Alqueno	
R ⁹ y R ¹⁰ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman	R ³⁰ y R ³¹ junto con los átomos a los que están unidos	
Heterociclo de 6 miembros que contiene nitrógeno	Heterociclo	Fenilo

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21 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 (Ej. 5, 6, 7, 10, 11). Por otro lado, D1 enseña que el anillo de pirrol puede estar fusionado por un anillo heterociclo a través de los radicales R³⁰ y R³¹ (Reiv. 1). En el ensayo de transfección la mayoría algunos de los compuestos evaluados en D1 presentaron un EC₅₀ menor a 0,1 µM con una eficacia mayor al 100% (Pág. 104 y 105).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 21 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la presente solicitud los radicales R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno, mientras que en D1 R³⁰ y R³¹ se unen para formar un anillo carboxílico sin nitrógeno como se muestra en los ejemplos de la anterioridad.

El efecto que logra el incluir esta selección consiste en proveer agentes derivados de azepina los cuales son activos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de farnesoide X, y que presentan EC₅₀<1 µM 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 para obtener agentes alternativos moduladores del receptor farnesoide X?

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 igualmente moduladores del receptor X de farnesoide. De igual forma, los compuestos de D2 comprenden otros radicales específicos seleccionados en la presente solicitud, tales como el anillo de azepina sustituido en el nitrógeno por un grupo R⁴ que corresponde a un grupo -C(O)fenil (Pág. 74, figura 1c), como el seleccionado en la reivindicación 21 de la presente solicitud. En D2 se divulga igualmente que dicho fenil puede estar sustituido por un radical Q1 que comprende el mismo tipo de sustituyentes seleccionados por la solicitante en R³⁰ y R³¹ (Pág. 74, figura 1c, Párr. [0343]). Los compuestos de D2 exhibieron actividad agonista a FXR con un EC₅₀ menor a 250 nM y una eficacia mayor al 100% para la mayoría de los compuestos ensayados (Párr. [0849 y 0851]). De manera específica los compuestos de los compuestos 7, 62, 66, 72, 73, 77, 79, 86, 136 y 147 que poseen un anillo aromático fusionado al pirrol

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

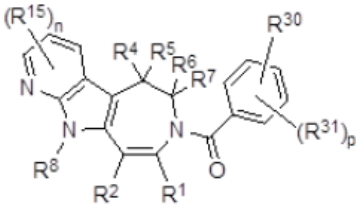
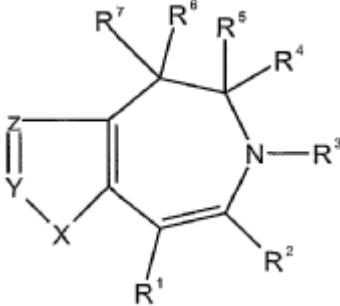
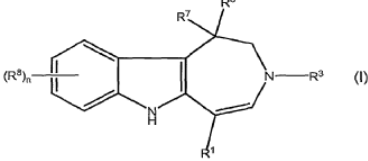
presentan una actividad con valores de EC50 entre 0.001-0.1 µM, lo cual está dentro del mismo orden de magnitud de los compuestos de la presente solicitud (Tabla 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar un anillo aromático unido al pirrol, como enseña el documento D2 a partir de los agentes divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 21 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 22 a 31, carecen de nivel inventivo porque el documento D1 enseña la fórmula (I), donde X es NR⁹, Y es CR³⁰ y Z es CR³¹, y en donde R³⁰ y R³¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido (Pág. 22, reiv. 1), dando lugar la estructura general de los compuestos de las fórmulas (IIa) a (IIj), y los demás sustituyentes tienen el mismo significado que se incluyó en la tabla comparativa.

La reivindicación 38 consiste en: “Un compuesto que tiene la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este” (Radicado N° NC2017/0007121 del 5 de febrero de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto que tiene la Fórmula (III) 	Un compuesto de fórmula:  X es NR ⁹ Z es CR ³¹ . Y es CR ³⁰ R ³ es -C(O)R ¹⁰ R ¹⁰ es aril R ³⁰ y R ³¹ junto con los átomos a los que están unidos pueden ser heteroarilo (Reivindicación 1)	Un compuesto de fórmula:  (I) R ³ es -COR ⁹ , R ⁹ es aril aril (Reivindicación 1)
R ¹ hidrógeno.	R ² hidrógeno	Hidrógeno
R ² -C(O)OR ²⁵ -C(O)N(R ²⁵)R ²⁶ ,	R ¹ -CO ₂ R ¹⁴ -C(O)N(R ¹⁵)R ¹⁶	R ¹ -C(O)OR ¹¹
R ²⁵ y R ²⁶ hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₈ , arilo	R ¹⁴ , R ¹⁵ y R ¹⁶ hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo,	R ¹¹ hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo,
R ⁴ y R ⁵ Hidrógeno Halógeno	R ⁶ y R ⁷ Hidrógeno Halógeno	R ⁶ y R ⁷

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	Alquilo
alquenilo C ₂ -C ₆	Alquenilo	
alquinilo C ₂ -C ₆	Alquinil	
R⁶	R⁴	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
alquenilo C ₂ -C ₆	Alquenilo	
alquinilo C ₂ -C ₆	Alquinilo	
R⁷	R⁵	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno.
Halógeno	Halógeno	
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
alcoxi C ₁ -C ₆		
alquenilo C ₂ -C ₆		
alquinilo C ₂ -C ₆		
R⁸	R⁹	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 38 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 (Ej. 5, 6, 7, 10, 11). Por otro lado, D1 enseña que el anillo de pirrol puede estar fusionado por un anillo heteroarilo a través de los radicales R30 y R31 (Reiv. 1). En el ensayo de transfección la mayoría algunos de los compuestos evaluados en D1 presentaron un EC₅₀ menor a 0,1 µM con una eficacia mayor al 100% (Pág. 104 y 105).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 38 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la presente solicitud se incluye de manera específica un anillo de piridina fusionado al anillo de tetrahidropirrolo[2,3-*d*]azepina, mientras que en D1 R³⁰ y R³¹ se unen para formar un anillo carboxílico sin nitrógeno como se muestra en los ejemplos de la anterioridad, y solo se menciona la posibilidad de un anillo heterocíclico en esta posición.

El efecto que logra el incluir esta selección consiste en proveer agentes derivados de azepina los cuales son activos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de farnesoide X, y que presentan EC₅₀<1 µM 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 para obtener agentes alternativos moduladores del receptor farnesoide X?

Sin embargo, el anillo de tetrahidropirrolo[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 igualmente moduladores del receptor X de farnesoide. De igual forma, los compuestos de D2 comprenden otros radicales específicos seleccionados en la presente solicitud, tales como el anillo de azepina sustituido en el nitrógeno por un grupo R⁴ que corresponde a un grupo –C(O)fenil (Pág. 74, figura 1c), como el seleccionado en la reivindicación



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

21 de la presente solicitud. En D2 se divulga igualmente que dicho fenil puede estar sustituido por un radical Q1 que comprende el mismo tipo de sustituyentes seleccionados por la solicitante en R³⁰ y R³¹ (Pág. 74, figura 1c, Párr. [0343]). Los compuestos de D2 exhibieron actividad agonista a FXR con un EC₅₀ menor a 250 nM y una eficacia mayor al 100% para la mayoría de los compuestos ensayados (Párr. [0849 y 0851]). De manera específica los compuestos de los compuestos 7, 62, 66, 72, 73, 77, 79, 86, 136 y 147 que poseen un anillo aromático fusionado al pirrol presentan una actividad con valores de EC50 entre 0.001-0.1 µM, lo cual está dentro del mismo orden de magnitud de los compuestos de la presente solicitud (Tabla 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar un anillo aromático unido al pirrol, como enseña el documento D2 a partir de los agentes divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 38 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 39 carece de nivel inventivo porque el documento D1 divulga compuestos derivados de azepina ejemplos específicos donde el anillo de azepina se encuentra sustituido por un grupo –C(O)fenil a su vez sustituido por un halógeno (Ej. 5, 6, 7, 10, 11). Por otro lado, D1 sugiere que el anillo de pirrol puede estar fusionado por con un anillo heteroarilo a través de los radicales R30 y R31 (Reiv. 1).

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005/009387	1 a 11, 21 a 31, 38 y 39	Nivel Inventivo
D2	WO2007/070796	1 a 11, 21 a 31, 38 y 39	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En relación con la falta de claridad de la solicitud, el solicitante manifiesta que el nuevo capítulo reivindicatorio subsana las objeciones, siendo estas claras y concisas.

Al respecto, este Despacho se permite aclarar que si bien el solicitante ha realizado una restricción de algunos de los radicales que habían sido inicialmente afectados, las nuevas reivindicaciones continúan adoleciendo de concisión, con fundamento en los argumentos señalados en el numeral 2.1 del presente documento.

En relación con la falta de nivel inventivo, el solicitante indica que en “D1 no se ejemplifica ningún compuesto en el que R³⁰ y R³¹ formen juntos un anillo heteroaromático y en su lugar, sólo se dan a conocer anillos aromáticos. El documento D1 tampoco enseña ni sugiere ninguna equivalencia de los compuestos heteroaromáticos, ya que la síntesis de compuestos heteroaromáticos y heterocíclicos es conocida en la técnica de la química orgánica por ser muy diferente e inequívoca.”

En relación con los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite señalar que, si bien el documento D1 no divulga ejemplos específicos donde R³⁰ y R³¹ formen juntos un anillo heteroaromático, esta anterioridad sí sugiere que estos radicales pueden formar un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido (Pág. 23, líneas 15 a 18, Reiv. 1). Se resalta, que D1 enseña compuestos específicos en donde el anillo pirrol se encuentra fusionado con un arilo de seis carbonos a través de los radicales que en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

la presente solicitud corresponden a R³⁰ y R³¹ (Ej. 4, 5, 8, 9 y 10) y es conocido ampliamente en el estado de la técnica la sustitución bioisostérica de un átomo de carbono por uno de nitrógeno en anillos aromáticos para modular el efecto terapéutico de un compuesto³. Por otra parte, el documento D2 enseña compuestos específicos donde el anillo pirrol se encuentra fusionado a otro anillo aromático, conservándose la actividad terapéutica (Pág. 74). En consecuencia, el arte previo sí sugiere los compuestos sustituyentes seleccionados en la presente solicitud y como se indica, la persona versada en la materia, interesada en obtener compuestos moduladores de la actividad del receptor farnesoide X alternativos, encuentra motivación suficiente en los documentos D1 y D2 para desarrollar los compuestos objeto de la presente solicitud con la expectativa razonable de que se conserve dicha actividad.

Argumenta la solicitante que “no solo todos los compuestos ejemplificados en D1 carecen de un anillo heteroaromático, sino que el compuesto más activo en la anterioridad (Ej. 6) carece de aromaticidad, por lo tanto, D1 se aleja de cualquier anillo aromático. En la tabla 1 de la presente solicitud, los compuestos que contiene piridina muestran una actividad de EC₅₀ < 1 micromolar y por lo tanto son superiores a los de D1. En cuanto al documento D2, la anterioridad no enseña o sugiere anillos heteroaromáticos unidos al anillo pirrol. Por lo tanto, D1 y D2 no mencionan, describen o sugieren todas las características técnicas reclamadas”.

En respuesta a los anteriores argumentos, este Despacho reitera al solicitante que el arte previo evaluado de manera conjunta sí provee enseñanzas suficientes para que la persona versada en la materia se vea motivada a seleccionar un subconjunto de agentes alternativos que habrían sido sugeridos en el estado de la técnica. Como se indicó en el examen de patentabilidad el documento D1 indica que el anillo pirrol de la tetrahidropirrol azepina puede estar sustituido por los radicales R³⁰ y R³¹ que de manera conjunta pueden formar entre otros un anillo heteroarilo. La motivación para seleccionar este grupo de compuestos y no otros anillos como los divulgados en D1, surge de la necesidad de seleccionar compuestos alternativos a los explícitamente divulgados en el arte previo, por ello la persona versada en la materia se encontraría motivada a utilizar compuestos aromáticos como lo sugiere D2 (pág. 74), esta anterioridad enseña no solo la presencia de anillos aromáticos unidos al pirrol, sino también la conservación de la actividad a pesar del tipo de modificación sobre la estructura de la tetrahidropirrol[2,3-d]azepina. Del mismo modo, D2 enseña que los compuestos con este tipo de sustituyentes aromáticos sobre el anillo pirrol presentan actividad con valores de EC₅₀ entre 0.001-0.1 µM como los compuestos de los ejemplos 7, 62, 66, 72, 73, 77, 79, 86, 136 y 147. Finalmente, como se mencionó anteriormente, es conocido ampliamente en el estado de la técnica la sustitución bioisostérica de un átomo de carbono por uno de nitrógeno en anillos aromáticos para modular el efecto terapéutico de un compuesto³. En consecuencia, para la persona versada en la materia es evidente la ventaja de incluir un anillo aromático en esta posición y por lo tanto seleccionar anillos aromáticos alternativos como los previamente divulgados en D1. En conclusión, la materia reivindicada carece de nivel inventivo a la luz de lo divulgado en D1 y D2.

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.

³ Patani, G. A and LaVoie, E. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* 1996, 96, 3158-3160

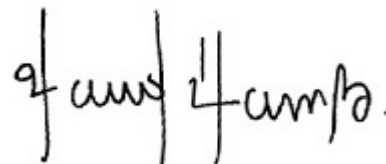
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

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° 9024 de 28 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0007121		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2015/002549		21 de diciembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
22/12/2014				X					
Solicitante									
AKARNA THERAPEUTICS LTD.									
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 84
Palabras clave utilizadas	Akarne and Farnesoid and azepinoindole
	Farnesoid and azepinoindole
	Búsqueda por estructura
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K31/407; A61P3/00; C07D487/14
	CPC: A61K31/407; A61P3/00; C07D487/14

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⁾
SIPI	NC2017/0005784	12/06/2017	---	---	P
Patbase	WO2005/009387	03/02/2005	1 a 11, 21, 38 y 39-	Descripción, reiv. 1, pág. 2, ejemplos 5, 6, 7,10, y 11.	Y
	WO2007/070796	21/06/2007	1 a 11, 21, 38 y 39	Reiv. 1, pág 74, tabla 1.	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. 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.					
“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					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **9024** de **28 de agosto de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 22/08/2019		
Examinador: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ		