

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

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 62/292,202 del 05 de febrero de 2016.

US 62/341,019 del 24 de mayo de 2016.

US 62/363,775 del 18 de julio de 2016.

US 62/385,217 del 08 de septiembre de 2016.

US 62/417,219 del 03 de noviembre de 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 16 de septiembre de 2019, bajo el número NC2018/0008707, 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 53 del radicado N° NC2018/0008707 del 16 de septiembre 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)

Las reivindicaciones 1 a 3, 10, 11, 19, 22, 31 a 33, 36, 40, 42 y 43, no son concisas cuando mencionan la expresión: “opcionalmente sustituido”, pero no señalan a qué tipo de sustituciones se refieren. Con esta expresión tan general e imprecisa se podría

Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

presentar un sinnúmero de posibilidades que no son coherentes con la amplitud del capítulo descriptivo. Se sugiere realizar las modificaciones necesarias, mencionando el número y tipo de átomos y heteroátomos, en los casos que aplique.

La reivindicación 49 no es concisa, porque al revisar las estructura de los compuestos 116, 15, 20, 21, 22, 23, 27, 141A, 141B, 36, 154A, 154B, 52, 169, 65, 173, 174, 175, 68A, 68B, 69A, 69B, 70A, 70B, 71A, 71B, 183A y 183B no están comprendidas dentro de las diferentes Markush de las reivindicaciones que actualmente se están estudiando, luego corresponderían a un concepto inventivo completamente diferente. Se sugiere delimitar adecuadamente los compuestos específicos de conformidad con la amplitud de la reivindicación principal 1.

A pesar de que se mencionó en el primer examen de fondo, el solicitante hace caso omiso a la objeción siguiente: 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.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de febrero de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO2014125444	“Heterocyclic amides as kinase inhibitors”	21/Agosto/2014

El documento D2¹ 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. Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 reclama “*Un compuesto de la fórmula II.*” (Radicado No. NC2018/0008707 del día 16 de septiembre de 2019)

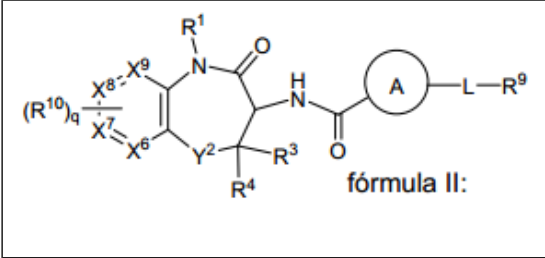
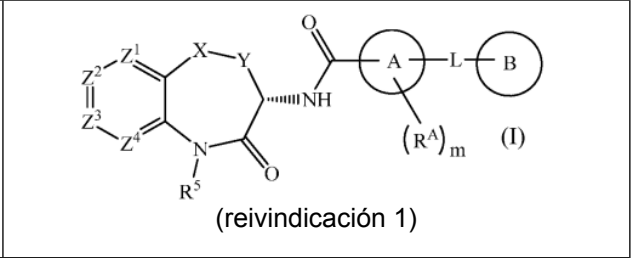
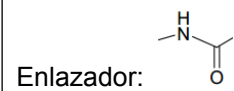
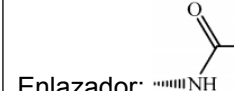
Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
----------------------------	----

1URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2014125444A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20140821&DB=EPODOC&locale=en_EP

Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

 fórmula II:	 (reivindicación 1)
X ⁶ a X ⁹ son N o CH	Z ¹ y Z ³ son N, CH, CR ¹ o CR ³ Z ² y Z ⁴ son CH y , CR ² o CR ⁴
q es 1 y R ¹⁰ es ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido	R ¹ a R ⁴ son halógeno, alquilo, ciano.
R ¹ es H o alquilo C ₁ –C ₆	R ⁵ es H o metilo
–C(R ³)(R ⁴) donde –R ³ y –R ⁴ son H	Y es –CH ₂ –
Y ² es –C(R ⁶) ₂ – donde R ⁶ es H o alquilo C ₁ –C ₆	X es –CH(CH ₃)
 Enlazador:	 Enlazador:
Anillo A es: un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido	Anillo A es: fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros
L es –C(R ⁸) ₂ –, está ausente, –O–, –S–, –NR ⁷ –, R ⁷ es H	L es –O–, –S–, –NH
R ⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido	Anillo B es: cicloalquilo C ₃₋₆ , fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo de 5-6 miembros
Condición: al menos uno de R ³ y R ⁴ son halo o alquilo C ₁ –C ₆ opcionalmente sustituido o R ³ y R ⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido	---

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, 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 1 y lo revelado en el documento D2, consiste que para los compuestos de la presente invención, existen siete condiciones establecidas cuando R¹⁰ es ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido, mientras que para los compuestos del documento D2 R¹ a R⁴ son halógeno, alquilo, ciano, pero no mencionan alguna de dichas condiciones.

No obstante dichas diferencias no parecen conceder un efecto técnico a la presente invención. Los compuestos enseñados en el documento D2 también presentan actividad sobre quinasas que interactúan con el receptor 1 y sus patologías relacionadas y no se puede atribuir un efecto técnico asociado a diferencias que corresponderían a variaciones de sustituyentes conocidos sobre el anillo de benzo/azepina. Tal como se mencionó en el primer examen de fondo, 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 del documento D2 es mayor que la del compuesto 42 de la presente invención (0,8

Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

(mL/min/kg para el compuesto de la presente invención versus 6,8 mL/min/kg para el compuesto del documento 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 se puede considerar como extrapolable 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 compuesto del documento D2 y que permitiría pensar inclusive algunos compuestos del documento D2, presentan dosis mejores con respecto a los compuestos de la presente invención, cuando se evalúa su actividad.

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, el documento D2 revela compuestos estructuralmente muy cercanos a los que se reclaman en la presente invención y que también son inhibidores de quinasas. Es decir que las condiciones mencionadas por el solicitante pueden tratar de alejar la invención de los compuestos revelados previamente en el documento D2, pero como se señaló anteriormente, la actividad de los compuestos del documento D2 inclusive se puede considerar superior a la establecida para los compuestos de la presente invención.

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 53 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
D2	WO2014125444	1 a 53	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante menciona en la respuesta al primer examen de fondo, que la presente invención sí tiene nivel inventivo pues señala que nada en D2 sugiere seleccionar el Ejemplo 54 citado y modificar esa estructura específica para llegar a los compuestos genéricos o específicos reclamados. Que el compuesto 54 ni siquiera tiene datos biológicos y que se reportan datos específicos solo para siete compuestos del documento D2. Por lo tanto concluye, que el documento D2 no enseña que el Ejemplo 54 muestre ninguna actividad útil contra la interacción del receptor proteína quinasa 1 (RIPK1) y no proporciona ninguna motivación para seleccionar el Ejemplo 54 del rango de compuestos en el documento como punto de partida para más experimentación.



Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

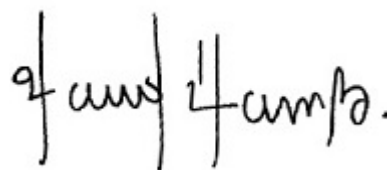
Ref. Expediente N° NC2018/0008707

Frente a dichos argumentos esta Oficina se permite señalar, que si bien en el primer examen de fondo se había citado el compuesto 54 como uno de los compuestos estructuralmente más cercanos, no puede desconocerse el universo del estado del arte, que es todo el documento D2. El ejemplo 54 simplemente era la forma de demostrar lo cercano del estado del arte con la presente invención, estructuralmente hablando, pero no por esto se pueden desconocer las enseñanzas del documento D2 y los argumentos de análisis de nivel inventivo, que anteriormente se volvieron a mencionar y sobre los cuales el solicitante no se manifestó. Por el contrario, el solicitante pretendió desviar el análisis de nivel inventivo y reducirlo solamente a la comparación con el compuesto 54 del documento D2, pero no se enfocó en debatir los resultados de actividad y las conclusiones a las que se llegó en el primer examen, con respecto a la inferioridad en la actividad de la presente invención, frente a los compuestos del documento D2. Por lo tanto, persiste la objeción mencionada por incumplimiento del requisito de 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



Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0008707		1°		2°	X	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 53
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	N/A	N/A	A
	WO2014125444	21/Agosto/2014	1 a 53	(Ejemplo 12 y 54; reivindicación 1)	X
	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	1 a 53	(Ejemplo 12 y 54; reivindicación 1)	X
PATBASE	WO2004002960	08/Enero/2004	N/A	N/A	A
ORBIT	WO2014125444	21/Agosto/2014	1 a 53	(Ejemplo 12 y 54; reivindicación 1)	X
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					

Oficio N° 872 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

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. “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/Octubre/2019	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ	