

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

Señor(a)
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CIANO TIENOTRIAZOLODIAZEPINAS COMO MODULADORES DE BROMODOMINIOS Y/O PROTEINAS QUE CONTIENEN BROMODOMINIOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/051107

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de septiembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): US 62/217,521 del 11 de septiembre de 2015

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 12 de mayo de 2020, bajo el número NC2018/0002483, 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 29 el radicado N° NC2018/0002483 del 12 de mayo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos derivados de ciano tienotriazolopirazinas como moduladores de bromodominios y por tanto adecuados como agentes anticancerígenos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0002483 del 12 de mayo de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud,



Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

se acepta el título siguiente: “CIANO TIENOTRIAZOLODIAZEPINAS COMO MODULADORES DE BROMODOMINIOS Y/O PROTEINAS QUE CONTIENEN BROMODOMINIOS”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 28 no son concisas debido a que reclaman la misma materia.
- Las reivindicaciones 14 y 29 no son concisas debido a que reclaman la misma materia
- La reivindicación 1 y 14 no son concisas debido a que reclaman materia que se solapa aun cuando las dos reivindicaciones se consideran reivindicaciones independientes.
- Las reivindicaciones 19 y 20 no son claras, toda vez que la reivindicación 19 depende de si misma y de la reivindicación 20, y la reivindicación 20 depende de la 19.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de septiembre de 2015 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2010286127	“Antitumor agent”	11/noviembre/2010
D2	WO2011/054845	“Benzodiazepine bromodomain inhibitor”	12/mayo/2011
D3	EP0407955	“New hetrazepines acting as PAF antagonists, process for their production and their use as drugs”	16/enero/1991

El documento D1¹ enseña un agente antitumoral que comprende un compuesto que inhibe la unión entre la histona acetilada y una proteína que contiene bromodominio como ingrediente activo, más específicamente un agente antitumoral que contiene un compuesto de tienotriazolodiazepina como ingrediente activo (resumen).

El documento D2² se refiere a compuestos derivados de benzodiazepinas indicados en el tratamiento de enfermedades y condiciones en las que se necesite un inhibidor de bromodominios (resumen).

El documento D3³ menciona el proceso para la obtención y el uso como una droga de compuestos de hetrazepinas como antagonistas de PAF.

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2010286127A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20101111&DB=&locale=en_EP

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2011054845&KC=&FT=E&locale=en_EP

³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/025882911/publication/EP0407955A1?q=EP0407955>

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

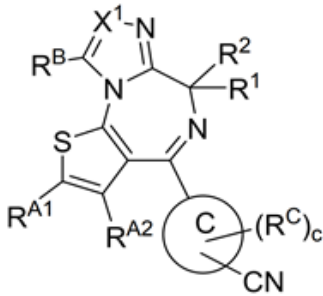
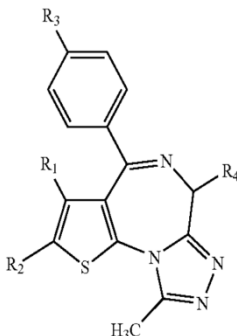
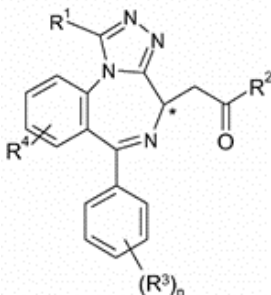
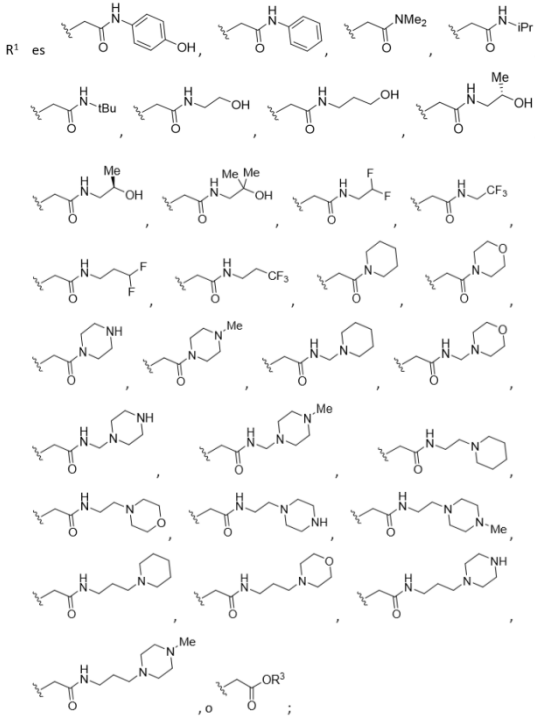
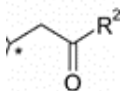
Ref. Expediente N° NC2018/0002483

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I):” (Radicado N° NC2018/0002483 del 12 de mayo de 2020).

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I): 	 (Pág. 1, Párrafo 0006, Lín. 3)	 (Pág. 4, Lín. 1)
R1.  R3= alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alqueno C2-10 opcionalmente sustituido, o alquino C2-10 opcionalmente sustituido	R4 = -(CH2)_a-CO-NH-R₉ a = 1 R9= alquilo C1-C4, Hidroxialquilo C1-C4, ó Fenil, Sustituido por Hidroxilo, ó -(CH2)_b-COO-R10 R10 = alquilo (Pág. 2, Párrafo 0010, Lín. 1-6)	 R2= NR2aR2a' R2a y R2a'= hidrogeno, C1-6 alquil C1-6 haloalquil Carbociclico R2aR2a' pueden junto al nitrógeno al que están unidos, formar un anillo de 4-7 miembros, el cual contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S ó N, donde el anillo de 4-7 miembros esta opcionalmente sustituido por un alquilo C1-6. Pág. 4, Lín. 5-18

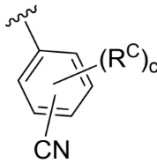
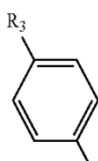
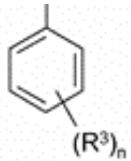
Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

R2: Hidrógeno, Halógeno Alquilo C1-10 opcionalmente sustituido	Hidrógeno (Pág. 1, Párrafo 0006, estructura)	Hidrógeno (Pág. 4, Lín. 1, estructura)
X1 es N o CR5	N (Pág. 1, Párrafo 0006, estructura)	N (Pág. 4, Lín. 1, estructura)
RA1: Hidrógeno, Halógeno, Alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, Alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, Alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, Carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, Heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Arilo C6-14 opcionalmente sustituido, Heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno,oxígeno y azufre, Acilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf)2, -NO2 o -CN.	R2 Hidrógeno, Halógeno, Alquilo C1-C4 Sustituido por halógeno o hidroxilo. (Pág. 1, Párrafo 0008)	—
RA2 es: Hidrógeno, Halógeno, Alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, Alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, Alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, Carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, Heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Arilo C6-14 opcionalmente sustituido, Heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre,	R1 Alquilo C1-C4, (Pág. 1, Párrafo 0007)	—

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

Acilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf) ₂ , -NO ₂ o -CN;		
RB: Hidrógeno, Halógeno, Alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, Alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, Alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, Carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, Heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Arilo C6-14 opcionalmente sustituido, Heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Acilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf) ₂ , -NO ₂ o -CN;	CH ₃ (Pág. 1, Párrafo 0006, Lín. 3)	R1 Alquilo C1-3 (Pág. 4, Lín. 3)
C: 	 (Pág. 1, Párrafo 0006, Lín. 3)	 R3= Ciano (Pág. 4, Lín. 21) n=2 (Pág. 5, Lín. 4)
R ^c : halógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que	R3= halógeno, alquilo. (Pág. 1, Párrafo 0009)	R3= halógeno Alquilo C1-C6 (Pág. 4, Lín. 20-23)

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Acilo opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf , -N(Rf)2, -NO2 o -CN; c es 0, 1, 2, 3 o 4.		n = 1-5 (Pág. 4, Lín. 20-22) (Pág. 5 Lín 1-5)
---	--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga agentes antitumorales que comprenden compuestos que inhiben la unión entre la histona acetilada y una proteína que contiene bromodominio como ingrediente activo, más específicamente un agente antitumoral que contiene un compuesto de tienotriazolodiazepina como ingrediente activo.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en la sustitución con un grupo ciano en el anillo C.

No hay efecto asociado a incluir un grupo ciano en el anillo C. El documento D1 demuestra valores de inhibición expresados como IC₅₀ para BRD4 en el rango entre 12.8nM [compuesto 17] y 225.3 nM [compuesto 11] (Pág. 10, Tabla 2), mientras que los compuestos de la presente solicitud tienen un rango de actividad entre 16nM [compuesto 300] y 466 nM [compuesto 210] (Pág. 269-270, Tabla E1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener moléculas alternativas que sean capaces de inhibir a BRD4?

Sin embargo, incluir el grupo ciano en el anillo C para obtener moléculas con actividad inhibitoria contra BRD4, ya está sugerido en el documento D2 (Pág. 4, Lín. 21), (Pág. 5, Lín. 4) que se refiere a compuestos derivados de benzodiazepinas indicados en el tratamiento de enfermedades y condiciones en las que se necesite un inhibidor de bromodominios (resumen).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un grupo ciano en el anillo C del documento D1 según las sugerencias del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2-13, 27 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2-13 y 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

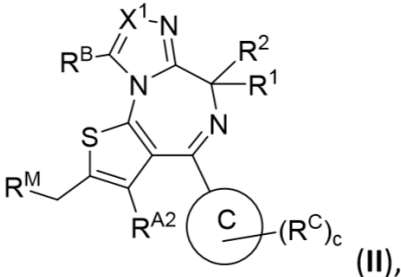
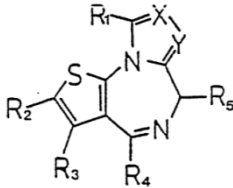
Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

5.2. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 14 consiste en: “Un compuesto de fórmula (2):” (Radicado N° NC2018/0002483 del 12 de mayo de 2020).

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

Características esenciales	D3
Compuesto de fórmula (II):  (II),	 (Pág. 2, Lín. 7) Y = N (Pág. 7, Lin. 17)
R1. hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido o -(CH2)nL, en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4 y L es -C(=O)R3, -C(=O)OR3, -C(=O)NR3R4, -S(=O)2R3, -S(=O)2OR3, -S(=O)2NR3R4, -OR3, -NR3R4, -N(R4)C(=O)R3, carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C6-14 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. R3 = alquilo R4 = hidrogeno	R5 = hidrogeno, alquilo (Pág., 13, Lín. 52)
R2: es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; cada uno de R3 y R4 es independientemente hidrógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C6-14 opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del	Hidrógeno (estructura Pág. 2)

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o acilo opcionalmente sustituido, un grupo protector de oxígeno o un grupo protector de nitrógeno o R3 y R4 se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre	
X1 X1 es N o CR5, en donde R5 es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf)2, -NO2 o -CN	X = N, CR1, R1= hidrogeno o alquilo (Pág. 5, Lín 31)
-CH2-RM: RM= CN	R2 = G-Ra (Pág 5, Lin 36) G= alquil (Pág 8, línea 2) Ra= CN Pág 6, línea 53
RA2 es: Hidrógeno, Halógeno, Alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, Alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, Alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, Carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, Heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Arilo C6-14 opcionalmente sustituido, Heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, Acilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf)2, -NO2 o -CN;	R3= hidrogeno, fenil (Pág. 8, Lin. 6)

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

RB es hidrógeno , halógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-10 opcionalmente sustituido, carbociclilo C3-14 opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C6-14 opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 14 miembros con átomos de carbono y con entre 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente sustituido, en donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, acilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf)2, -NO2 o -CN	R1 Hidrogeno, Alquilo C1-3 (Pág. 4, Lín. 3)
anillo C es fenilo	R4= W W= anillo aromático de 5-10 miembros , sustituido opcionalmente (pag 11, Lín 30)
R°: es independientemente halógeno , alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, -ORf, -SRf, -N(Rf)2, -NO2 o -CN; c es 0, 1, 2, 3 o 4 .	Sustituciones de R4 0

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la reivindicación 14 no es nuevo porque sus características principales habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que menciona compuestos como antagonistas de PAF.

Adicionalmente, el documento D3 menciona el proceso para su obtención y su uso como una droga.

Las reivindicaciones dependientes 14 a 27 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

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	US2010286127	1-13 y 27	Nivel Inventivo

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

D2	WO2011/054845	1-13 y 27	Nivel inventivo
D3	EP0407955	14-27	Novedad

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Claridad y concisión

El solicitante argumenta que: “A pesar de que el sustituyente RA1 en la Formula (I) de la Reivindicación 1 comprenda un grupo $-CH_2CN$, equivalente al encontrado en la posición análoga en la molécula de Formula (II) de la Reivindicación 14, estas dos fórmulas difieren en otros sustituyentes los cuales **no se solapan**”. Adicionalmente se sostiene que:

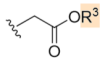
1. “Por ejemplo, la molécula de la Formula (II) en la Reivindicación 14 no requiere un grupo ciano enlazado al anillo C, como si lo requiere la Reivindicación 1”

2. “Así mismo, la Reivindicación 14 no requiere que R1 sea seleccionado de una lista específica de amidas y esteres enlazados a la molécula a través de un enlace metileno, como si lo requiere la Reivindicación 1”.

Se aclara al solicitante que contrario a los argumentos presentados, **existe materia que se solapa** en las dos reivindicaciones independientes: en la molécula de Formula (I) de la reivindicación 1, RA1 puede ser un alquilo C1 sustituido opcionalmente con un grupo CN, lo cual corresponde con la sustitución en la molécula de Formula (II) de la Reivindicación 14, cuando RM es CN, por lo tanto, en este caso los grupos son idénticos.

1. La reivindicación 14 indica que cuando el anillo C es un grupo fenilo, RC corresponde a un grupo CN, lo cual se contradice el argumento del solicitante.

2. la reivindicación 14 indica que R1 es $-(CH_2)_nL$ en donde n es 1, L es $-C(=O)OR^3$ y

R3 es alquilo C1-10, correspondiendo a  ; que se encuentra en la lista de sustituciones de R1 en la reivindicación 1, lo cual se contradice el argumento del solicitante.

Argumentos respecto al nivel inventivo

El solicitante sostiene que: “Los compuestos identificados por el Examinador como relevantes en D1 respecto a la presente invención corresponden a los siguientes compuestos 11 y 17”.

De acuerdo con el argumento del solicitante, se aclara que los compuestos relevantes para el nivel inventivo corresponden a los compuestos Markush de los documentos D1 y D2, sin embargo, los compuestos 11 y 17 de D1, fueron tomados como referencia de los



Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

limites superior e inferior respecto al valor IC_{50} (nM) para BRD4 de las moléculas ensayadas.

El solicitante argumenta que: *“Las presentes moléculas sorprendentemente no solo muestran una actividad retenida del bromodominio BRD4, sino que, además, dicha actividad se ve mejorada cuando se comparan los valores de IC_{50} de la presente invención con aquellos divulgados en D1. **El valor promedio de IC_{50}** para los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 calculado a partir de la Tabla E1 (Compuestos 100-111) de **la presente invención** corresponde a **78.5 nM**, mientras que aquel de **D1**, calculado a partir de la Tabla 2, corresponde a **85.3 nM**.”*

Se aclara que el documento D1 divulga compuestos que tienen un valor IC_{50} para BR4 menor a todos los compuestos de la solicitud, por lo tanto, no se evidencia un efecto técnico asombroso o superior, además, el rango de actividad de los compuestos de la **anterioridad (12.8nM - 225.3 nM)** es menor a rango de actividad de la **solicitud (16nM - 466 nM)** demostrando que en la solicitud existen compuestos que tienen igual e incluso menor actividad que la anterioridad.

El solicitante afirma que *“De igual forma, las moléculas aquí reclamadas presentan parámetros farmacocinéticos ventajosos, tales como concentración en sangre después de administración oral e intravenosa en ratones, depuración del medicamento (CL), volumen de distribución en el estado constante(Vss), tiempo medio de vida terminal (terminal $t_{1/2}$), valores de exposición (ABCúltima y ABCinf), tiempo medio de residencia (MRTinf) y disponibilidad del medicamento (F), presentados en la Figura 1 y Tablas E2 y E3 del Capítulo Descriptivo. De manera similar a los ensayos en bromodominios, D1 no divulga ni ensaya dichas propiedades farmacocinéticas ventajosas, razón por la cual una persona normalmente versada en la materia no hubiera podido esperar obtener los parámetros farmacocinéticos aquí divulgados a partir de las enseñanzas de D1.”*

Se aclara al solicitante que no existe evidencia de la anterioridad que permita argumentar las propiedades farmacocinéticas ventajosas de los compuestos, por lo tanto, para un grupo de moléculas con estructura relacionada como las de la anterioridad, se esperarían resultados farmacocinéticos similares.

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.



Oficio N° **14127** de **19 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0002483		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/051107		9 de septiembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
11 de septiembre de 2015				X					
Solicitante									
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE 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 29
Palabras clave utilizadas	CYANO; BROMODOMAIN THIENOTRIAZOLODIAZEPINES; BROMODOMAIN-CONTAINING PROTEIN 3 (BRD3); CARBOXY-TERMINAL RECRUITMENT DOMAIN. HETRAZEPINES
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/551, A61K 31/55, C07D 243/00, C07D 243/10, C07D 495/14
	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	US2010286127	11/11/2010	1-29	(Pag 1, Lin. 3)	Y
	EP1887008	13/02/2008	N/A	N/A	A
	WO2016/105518	30/06/2016	N/A	N/A	A
	US5721231	24/02/1998	N/A	N/A	A
PATBASE	EP0407955	16/01/1991	N/A	N/A	A
	US4820703	11/04/1989	N/A	N/A	A
	US4155913	22/05/1979	N/A	N/A	A
	WO2011/054845	12/05/2011	1-29	(Pág. 4, Lin. 1)	Y
ORBIT	EP3347020	09/09/2016	N/A	N/A	A
	EP3347021	09/09/2016	N/A	N/A	A
	US2019/0046541	09/09/2016	N/A	N/A	A
	WO2015/031741	29/08/2014	N/A	N/A	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					

Oficio N° 14127 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002483

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.	“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.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
“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.	“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.
“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.	
Fecha del reporte de búsqueda: 01/junio/2020	
Examinador: JORGE ANTONIO RODRIGUEZ GUERRA	