

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

Señor(a)
SEAL ROCK THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DERIVADOS DE (4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL) - PIRIDIN-2,3- DIHIDRO-1H- ISOINDOL-1-ONA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/026134

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de abril de 2018.

PRIORIDAD: US 62/482,085 5 de abril de 2017.

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 marzo de 2021, bajo el número NC2019/0011708, 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 14 del radicado N° NC2019/0011708 del 25 de marzo de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de la cinasa reguladora de señal de apoptosis 1 (ASK1) para el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), carcinoma hepatocelular, cirrosis y fibrosis hepática.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de (4H-1,2,4-triazol-3-il) - piridin-2,3- dihidro-1H- isoindol-1-ona como inhibidores de ASK1.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de abril de 2017 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:



Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20160130251	“Apoptosis signal-regulating kinase inhibitors”	12 de mayo de 2016
D2	US20130143863	“New bicyclic dihydroisoquinoline-1-one derivatives”	6 de junio de 2013

El documento D1¹ divulga compuestos de fórmula (I) que tienen actividad inhibidora de enzimas y el manejo en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, que incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, que incluyen enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La invención también se refiere a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos (Resumen; pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0011]-[0026]; Pág. 19, Esquema de reacción II, compuestos (5) y (I); pág. 28, Ej. 7, Párr. [0533]; pág. 30 y pág. 31, Párr. [0553]; pág. 33, párr. [0568]; pág. 70, Ej. 19; Intermediario Ej. 20, pág. 74; pág. 76, Ej. 22; pág. 80-84, párr. [0858]).

El documento D2² divulga compuestos orgánicos útiles para terapia o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing. Igualmente, para el tratamiento de afecciones hepáticas que incluyen, pero no se limitan a, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares (Resumen, pág. 35, Párr. [0760], Párr. [0764]; Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115; Tabla 13, Ej. 425-429, pág. 142).

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

4.1. Nivel inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II (...)*” (Radicado N° NC2019/0011708 del 25 de marzo de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula I:	Un compuesto de fórmula: (Resumen; pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0011]-[0026]; Pág. 19, Esquema de reacción II, compuestos (5) y (I); pág. 28, Ej. 7, Párr. [0533]; pág. 30 y pág. 31, Párr. [0553]; pág. 33, párr. [0568]; pág. 70, Ej. 19; Intermediario Ej. 20, pág. 74; pág. 76, Ej. 22; pág. 80-84, párr. [0858])	Un compuesto de fórmula: (Resumen, pág. 35, Párr. [0760], Párr. [0764]; Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115; Tabla 13, Ej. 425-429, pág. 142)

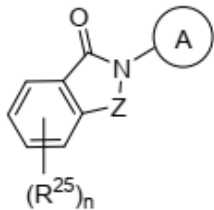
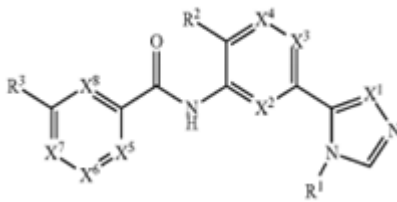
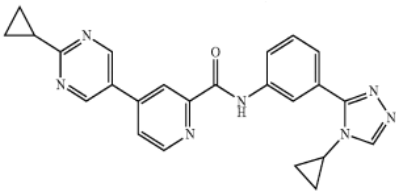
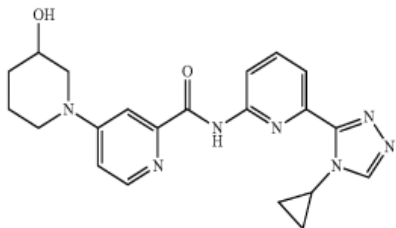
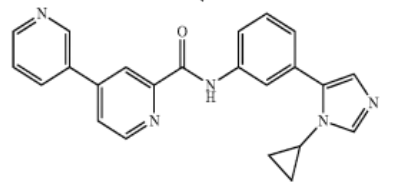
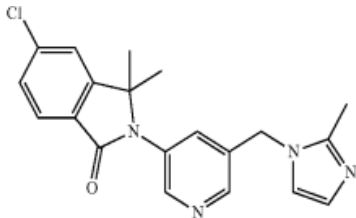
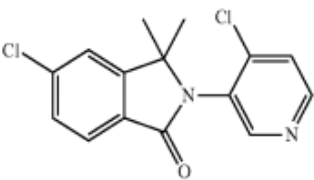
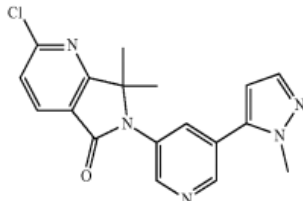
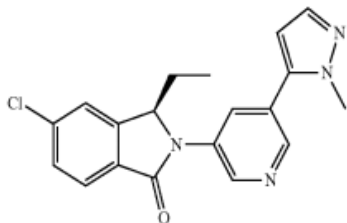
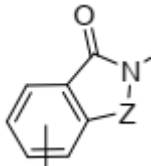
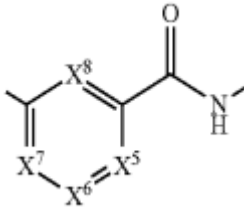
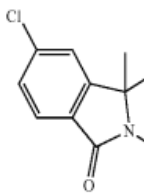
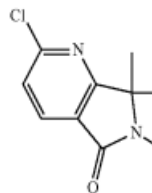
¹<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042670422/publication/US2016130251A1?q=US20160130251>

²<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047297189/publication/US2013143863A1?q=ca2850700>



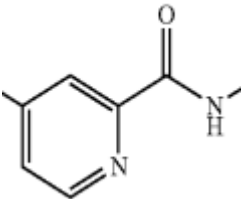
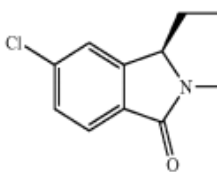
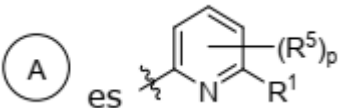
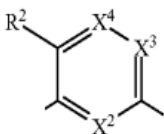
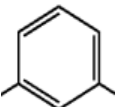
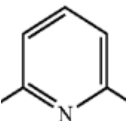
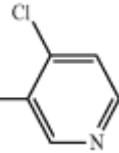
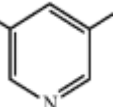
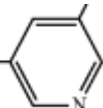
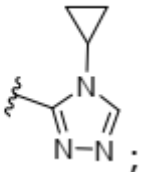
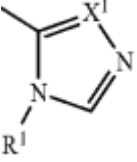
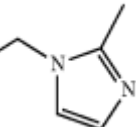
Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

 Formula II;	 Fórmula (I) (pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2)  (pág. 70, Ej. 19)  (Intermediario Ej. 20, pág. 74)  (pág. 76, Ej. 22)	 (Tabla 1, Ej. 134, pág. 86)  (Tabla 9, Ej. 285, pág. 115)  (Tabla 13, Ej. 425, pág. 142)  (Tabla 13, Ej. 428, pág. 142)
 Z es C(R⁹)₂ R⁹ es H	 Fórmula (I) (pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2)	 (Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115)  (Tabla 13, Ej. 425, pág. 142)

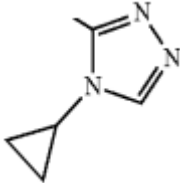
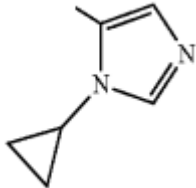
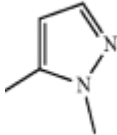
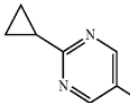
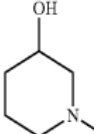
Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

	 (pág. 70, Ej. 19; Intermediario Ej. 20, pág. 74; pág. 76, Ej. 22)	 (Tabla 13, Ej. 428, pág. 142)
 R⁵ es halógeno y alquil C₁₋₆ p= 0, o 1	 X2, X3, X4 son independientemente: C(R⁴) o N; en el cual R⁴ es: H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NO₂, halo alquilo, (...) Fórmula (I) (pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0017])  (pág. 70, Ej. 19; pág. 76, el. 22)  (Intermediario Ej. 20, pág. 74)	 (Tabla 9, Ej. 285, pág. 115)  (Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 13, Ej. 425, pág. 142)  (Tabla 13, Ej. 428, pág. 142)
 R¹ es	 Donde R1 es: alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (...) X1 es C(R⁴) o N; en el cual R⁴ es: H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NO₂, halo alquilo, (...) Fórmula (I) (pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0017])	 (Tabla 1, Ej. 134, pág. 86)

Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

	 (pág. 70, Ej. 19; intermediario Ej. 20, pág. 74)  (pág. 76, Ej. 22)	 (Tabla 13, Ej. 425 y 428, pág. 142).
R²⁵ es: halógeno, OR⁶, N(R⁶)₂, -C(=O)OR⁶; -C(=O)N(R⁶)₂, -NR⁶C(=O)N(R⁶)₂, heteroaril C₁₋₉, seleccionado de: piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirdiazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo (...) n= 0, 1, o 2	R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, (...) Fórmula (I) (pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0015])  (pág. 70, Ej. 19)  (intermediario Ej. 20, pág. 74)  (Ej. 22, pág. 76).	Halógeno: cloro (Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115; Tabla 13, Ej. 425-429, pág. 142).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula (I) que tienen actividad inhibidora de enzimas y el manejo en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, que incluyen trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, que incluyen enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. La invención también se refiere a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. (Resumen; pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0011]-[0026]; Pág. 19, Esquema de reacción II, compuestos (5) y (I); pág. 28, Ej. 7, Párr. [0533]; pág. 30 y pág. 31, Párr. [0553]; pág. 33, párr. [0568]; pág. 70, Ej. 19; Intermediario Ej. 20, pág. 74; pág. 76, Ej. 22; pág. 80-84, párr. [0858]).

Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en el anillo isoindol-1-ona sustituido.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el anillo isoindol-1-ona sustituido.

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 un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir el anillo isoindol-1-ona sustituido para obtener el compuesto de fórmula I, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos derivados de piridin- dihidro-1H- isoindol-1-ona, para el tratamiento de afecciones hepáticas que incluyen, pero no se limitan a, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares (Resumen, pág. 35, Párr. [0760], Párr. [0764]; Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115; Tabla 13, Ej. 425-429, pág. 142).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo isoindol-1-ona sustituido del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el anillo de isoindol-1-ona puede estar sustituido por un cloro y que los compuestos se emplean para el manejo de enfermedades tales como NASH, así como los compuestos de la presente solicitud, conservando su mismo grupo farmacofórico.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11, así como las reivindicaciones 12 a 14 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11, así como las reivindicaciones 12 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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	US20160130251	1 a 14	Nivel inventivo
D2	US20130143863	1 a 14	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) el solicitante señala que los compuestos descritos en D1 contienen numerosas similitudes estructurales con selonsertib/GS-4997, un inhibidor de ASK1 que ha demostrado utilidad en ensayos de fase II contra la esteatohepatitis no alcohólica, que también está cubierta por las reivindicaciones de D1 (...) Si bien se ha demostrado que GS-4997 es un potente inhibidor de ASK1, también se ha demostrado que posee una unión al canal de potasio hERG fuera del objetivo. Al ver la FIGURA 1 de la presente solicitud, que muestra que GS-4997 también presenta una inhibición



Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

sustancial de hERG a 10 micromolar (~40% de inhibición) y 30 micromolar (~80% de inhibición) (...) En contraste, los compuestos de las presentes reivindicaciones, que contienen un anillo de isoindol-1-ona sustituido, no muestran la inhibición sustancial de hERG observada para GS-4997. Como se muestra en la FIGURA 1 de la presente solicitud, los compuestos 2 y 27 muestran bajos niveles de inhibición de hERG incluso a 30 micromolar (<20% de inhibición). Se pueden encontrar más datos sobre este efecto en la tabla 6 de la presente solicitud, que muestra que la mayoría de los compuestos probados presentaron niveles bajos de inhibición de hERG (...)".

De acuerdo con lo que indica el solicitante y de acuerdo con los datos de IC50 (Tabla 6, Pág. 246-249), los compuestos de la presente solicitud presentan un IC50 ASK1 <200 nM, representado por +++; 200nM - <1mM representado por ++; y IC50 1 – 10mM representado por +

El documento D1 revela valores de IC50 que se encuentran dentro de los parámetros descritos en la presente solicitud para inhibición de ASK1 (Pág. 80-84, Párr. [0858]). Por lo que no se observa un efecto distinto al esperado por parte de los compuestos de la presente solicitud.

Ahora bien, en cuanto a la actividad sobre hERG, el solicitante atribuye que la mayoría de los compuestos probados presentaron niveles bajos de inhibición de hERG, posiblemente a causa del grupo isoindol-1-ona sustituido. No obstante, este análisis es bastante subjetivo y no hay datos suficientes que estos niveles bajos de inhibición de hERG los presentan todos los compuestos representados por la fórmula II de la reivindicación 1 de la presente solicitud. De otro lado, vale la pena señalar que el estado de la técnica ya había revelado este tipo de compuestos con el grupo isoindol-1-ona sustituido como se evidencia en el documento D2, con actividad para el tratamiento de afecciones hepáticas que incluyen, pero no se limitan a, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares (Resumen, pág. 35, Párr. [0760], Párr. [0764]; Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115; Tabla 13, Ej. 425-429, pág. 142).

Por lo anterior, se reitera que los documentos D1 y D2 sí anticipan la solución al problema técnico planteado en la solicitud de patente y los compuestos reivindicados resultan obvios para la persona medianamente versada en la materia, por tanto, dichos compuestos no cumplen con el 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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.



Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

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° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011708		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/026134		4 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
5/04/2017				X					
Solicitante									
SEAL ROCK 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	1-14
Palabras clave utilizadas	ASK1, NASH, LIVER FIBROSIS, TRIAZOL, ISOINDOL, APOPTOSIS, KINASE 1, INHIBITOR, SELONSERTIB
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/423, C07D 263/58
	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⁾
ISA	US20130150408	13/06/2013	-	-	A
	US20140329850	6/11/2014	-	-	A
	WO2016049069	31/03/2016	-	-	A
	US20160067251	10/03/2016	-	-	A
PATBASE	US20160130251	12/05/2016	1-14	Resumen; pág. 1, Párr. [0009]-[0010], pág. 2, Párr. [0011]-[0026]; Pág. 19, Esquema de reacción II, compuestos (5) y (I); pág. 28, Ej. 7, Párr. [0533]; pág. 30 y pág. 31, Párr. [0553]; pág. 33, párr. [0568]; pág. 70, Ej. 19; Intermediario Ej. 20, pág. 74; pág. 76, Ej. 22; pág. 80-84, párr. [0858]	Y
	US20130143863	6/06/2013	1-14	Resumen, pág. 35, Párr. [0760], Párr. [0764]; Tabla 1, Ej. 134, pág. 86; Tabla 9, Ej. 285, pág. 115; Tabla 13, Ej. 425-429, pág. 142	Y
	US2013197037	1/08/2013	-	-	A
	WO2005060963	7/07/2005	-	-	A
	US2015336949	26/11/2015	-	-	A
	STN	CN104080771	1/10/2014	-	-
STN	WO2010018458	18/02/2010	-	-	A
STN	WO2009019656	12/02/2009	-	-	A

Oficio N° 7467 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011708

	WO2015163472	29/10/2015	-	-	A
(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. “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: (23/04/2021)					
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA					