

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

Señores
CORTEXIME, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“INHIBIDORES CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA.”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/051912.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de septiembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/395,938 16 de septiembre de 2016.

US 62/459,456 15 de febrero 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 29 de noviembre de 2019, bajo el número NC2019/0013590, 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 37 del radicado N° NC2019/0013590 del 29 de noviembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos derivados de gingipain de lisina para la inhibición de la actividad de las gingipainas y el tratamiento de las enfermedades asociadas a la actividad de las gingipainas y la infección por *P. gingivalis* (pág. 2, líneas 1 a 14).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden (pág. 2, línea 19 y pág. 4, línea 10).

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 37 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hace referencia explícita a un método de tratamiento no patentable.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título



Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0002950 el 27 de marzo de 2019, tituló la invención como: “INHIBIDORES CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA.”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPUESTOS DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA, ADECUADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR *P. GINGIVALIS* Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: “*un grupo protector de aminas*”, “*heterociclilo de 3 a 12 miembros*,”, “*heteroarilo de 5 a 12 miembros*”, “*un resto desactivador R⁹*”, ya que con estas definiciones se podrían presentar múltiples opciones de distintas sustituciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere: 1) definir los términos generales tales como “*grupo protector de aminas*” y “*resto desactivador*”; y 2) en las demás definiciones, señalar el tipo y cantidad de heteroátomos que hacen parte de dichas definiciones de heteroarilo y heterociclilo.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2, 23, 25, 27 y 29. Se sugiere delimitar adecuadamente la invención, de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo.

La reivindicación 8 no es clara, porque tal como se encuentra definida no menciona los sustituyentes particulares y por tanto se sugiere definir cada posibilidad de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de septiembre de 2016, 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	US2016096830	“Inhibitors of lysine gingipain”	07 de abril de 2016
D2	A. BILIAS, ET AL JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY	“Exploring the Sn binding pockets in gingipains by newly developed inhibitors: Structure-based design, chemistry and activity”	05 de marzo de 2006
D3	M. KOLB, ET AL LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE	“Synthesis of fluorinated [alpha]-amino ketones, III. Preparation of fluorinated ketone analogues of phenylalanine, lysine, andp-(guanidino)phenylalanine”	22 de enero de 1990

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

El documento D1¹ divulga compuestos inhibidores de lisina gingipaina y por tanto adecuados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la gingipaína y la infección por *P. gingivalis* (resumen y párr. [0003]).

El documento D2² es un artículo científico en el cual se pretende investigar el empaquetamiento (unión) de las gingipaínas mediante inhibidores recientemente desarrollados y entre los cuales se encuentran los compuestos 2f y 13f (resumen; ejemplos 2f y 13f).

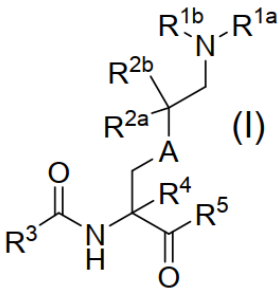
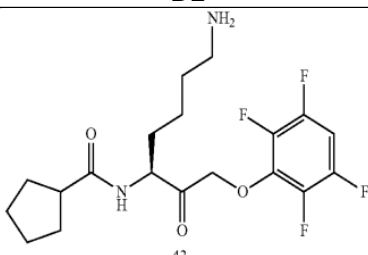
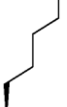
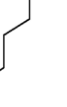
El documento D3³ divulga un artículo académico que enseña la preparación de análogos de cetonas fluoradas de fenilalanina, lisina, y p-(guanidino)fenilalanina. Entre los compuestos se revelan los ejemplos 1g y 5 (resumen; ejemplos 1g y 5).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:..” Ver definiciones en el capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2019/0013590 del 29 de noviembre de 2019).

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

Características esenciales	D1
 (I)	 (pág. 71, compuesto 43) Ver también el compuesto 34b
R ^{1a} y R ^{1b} son H	NH ₂
A es -CH ₂ -	CH ₂ en la fracción 
R ^{2a} y R ^{2b} son H	H en la fracción 
R ⁴ es H	H
R ³ es cicloalquilo C ₃₋₈	

¹URL:<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055632328/publication/US2016096830A1?q=pn%3DUS2016096830>

² A. BILIAS, ET AL., (2006) "Exploring the Sn binding pockets in gingipains by newly developed inhibitors: Structure-based design, chemistry and activity", *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, American Chemical Society, Washington, DC, US, vol. 49, no. 5, compounds 2f, 13f, Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1021/jm0600141>

³ M. KOLB, ET AL., (1990)., "Synthesis of fluorinated [alpha]-amino ketones, III. Preparation of fluorinated ketone analogues of phenylalanine, lysine, and p-(guanidino)phenylalanine", *LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE*, Verlag Chemie, Weinheim, DE, compuestos 1g y 5. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.199019900101>

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

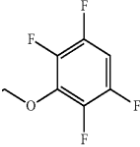
R⁵ es -CH₂R^{5a}, donde R^{5a} es -O-R⁶, siendo R⁶ fenilo sustituido con 1-5 halógenos	
---	---

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

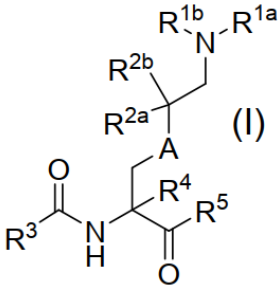
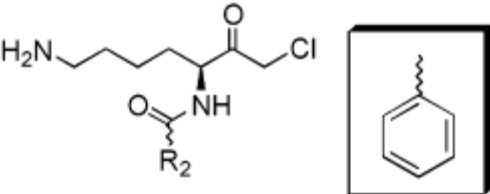
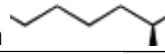
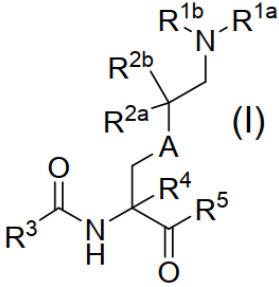
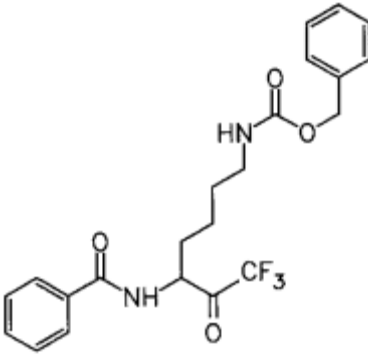
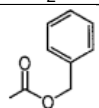
Características esenciales	D2
 (I)	 2f (compuesto 2f) Ver también el compuesto 13f
R ^{1a} y R ^{1b} son H	-NH ₂
A es -CH ₂ -	-CH ₂ - en la fracción 
R ^{2a} y R ^{2b} son H	H en la fracción 
R ⁴ es H	H
R ⁵ es haloalquilo C ₁₋₆	
R ³ es arilo C ₆₋₁₀	

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

Características esenciales	D3
 (I)	 5 (compuesto 5) Ver además compuesto 1g
R ^{1a} es H	-NH ₂
R ^{1b} es un grupo protector de aminas	
A es -CH ₂ -	-CH ₂ - en la fracción 
R ^{2a} y R ^{2b} son H	-CH ₂ - en la fracción 
R ⁴ es H	H
R ⁵ es haloalquilo C ₁₋₆	

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

R ³ es arilo C ₆₋₁₀	
---	---

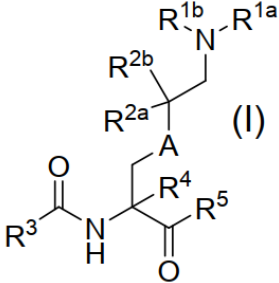
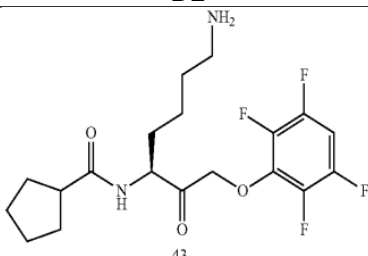
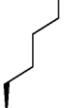
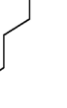
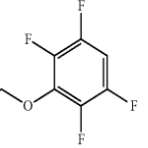
De acuerdo con las tablas anteriores, las características esenciales de los compuestos de fórmula I, de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 a D3, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

El documento D1 menciona la equivalencia a la sustitución de R³ como ciclopentilo. Adicionalmente, los documentos D2 y D3 mencionan un fenilo que sustituye la fracción de amida terminal. Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5, 9, 10 y 11 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 4 consiste en: “El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada R^{3a} se selecciona de manera independiente del grupo integrado por halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b” (Radicado N° NC2019/0013590 del 29 de noviembre de 2019).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
	 (pág. 71, compuesto 43) Ver también el compuesto 34b
R ^{1a} y R ^{1b} son H	NH ₂
A es -CH ₂ -	CH ₂ en la fracción 
R ^{2a} y R ^{2b} son H	H en la fracción 
R ⁴ es H	H
R ³ es cicloalquilo C ₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes R ^{3a}	
R ³ está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes R ^{3a} , siendo R ^{3a} halógeno, -N ₃ , alquilo C ₁₋₄ , haloalquilo C ₁₋₄ , alcoxi C ₁₋₄ , haloalcoxi C ₁₋₄ , -N(R ^c) ₂ , -N ⁺ (R ^b) ₃ y -NR ^c C(O)R ^b	No menciona
R ⁵ es -CH ₂ R ^{5a} , donde R ^{5a} es -O-R ⁶ , siendo R ⁶ fenilo sustituido con 1-5 halógenos	

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, porque divulga compuestos inhibidores de lisina gingipaina y por tanto adecuados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la gingipaína y la infección por *P. gingivalis* (resumen y párr. [0003], ejemplos 34b y 43).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en la sustitución sobre R³ con halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b.

No hay un efecto asociado al incluir tales sustituyentes en la posición del radical R³. Al comparar los ensayos revelados en el capítulo descriptivo de la presente invención, tabla 4, con los revelados en el documento D1, tabla 2, no se puede observar alguna mejoría técnica, superior o sorprendente a los valores de IC₅₀ del documento del estado del arte, que como puede observarse ya reportaba datos menores o iguales a 1 nM.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 con el fin de obtener derivados cetónicos de gingipain de lisina, alternativos?

Sin embargo, incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición R³ tales como halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b, ya está divulgado en el mismo documento D1, porque éste enseña ejemplos, como el compuesto 45, que contempla un fenilo sustituido por un N₃.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir diferentes grupos sustituyentes tales como halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b, del documento D1 en la posición equivalente a R³ de la estructura molecular divulgada en el mismo, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 6 a 8 y 12 a 36, no contienen características técnicas que hagan inventivos los compuestos de la reivindicación 4, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

7. 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	US2016096830	1 a 3, 5, 9 a 11	Novedad
		4, 6 a 8 y 12 a 36	Nivel Inventivo
D2	A. BILIAS, ET AL <i>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY</i>	1 a 3, 5, 9 a 11	Novedad
D3	M. KOLB, ET AL <i>LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE</i>	1 a 3, 5, 9 a 11	Novedad

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

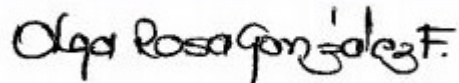
Ref. Expediente N° NC2019/0002950

--	--	--	--

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.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002950		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/051912		15 de septiembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
16 de septiembre de 2016				X					
Solicitante									
CORTEXIME, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	37	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 36
Palabras clave utilizadas	INHIBITING THE LYSINE GINGIPAIN PROTEASE (KGP); BACTERIUM PORPHYROMONAS GINGIVALIS; P. GINGIVALIS INFECTION; ALZHEIMER'S DISEASE.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 417/12, C07D 277/64, A61K 31/16, A61K 31/165, A61K 31/167
	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 Y USPTO	US2016096830	07/04/2016	1 a 36	resumen; pág. 71, compuesto 43, compuesto 34b y tabla 2	X,Y
	A. BILIAS, ET AL				
	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY	05/03/2006	1 a 3, 5, 9 a 11	Abstract; compuesto 2f y 13f	X
	M. KOLB, ET AL				
	LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE	22/01/1990	1 a 3, 5, 9 a 11	Abstract; compuesto 5, compuesto 1g	X
	US7071184	04/07/2006	N/A	N/A	A
US2003008829	09/01/2003	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 Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.			A. BILIAS, ET AL., (2006) "Exploring the Sn binding pockets in gingipains by newly developed inhibitors: Structure-based design, chemistry and activity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, American Chemical Society, Washington, DC, US, vol. 49, no. 5, compounds 2f, 13f, Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1021/jm0600141 M. KOLB, ET AL., (1990)., "Synthesis of fluorinated [alpha]-amino ketones, III. Preparation of fluorinated ketone analogues of phenylalanine, lysine, andp-(guanidino)phenylalanine", LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Verlag Chemie, Weinhem, DE, compuestos 1g y 5. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1002/jlac.199019900101		

Oficio N° 8052 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

(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: 09/03/2021	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ	