

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

Señores
EPIZYME INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS CON AMINA COMO INHIBIDORES DE EHMT2 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/067192.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de diciembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/436,139 19 de diciembre de 2016.

US 62/517,840 9 de junio 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 05 de julio de 2019, bajo el número NC2019/0007262, 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 24 del radicado N° NC2019/0007262 del 05 de julio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos heterocíclicos sustituidos con amina como inhibidores de EHMT2, adecuados para patologías tales como trastornos proliferativos (p. ej., cánceres, tales como leucemia, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata y cáncer de pulmón), adicción (p. ej., adicción a la cocaína) y retraso mental (pág. 19, párrafo [016] y pág. 20. párr. [021]).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmulas (I0)-(IV0) (pág. 2, párr. [005]).

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

El objeto de la reivindicación 22 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hace referencia específica hacia un método de tratamiento no patentable a la luz de la normativa vigente.

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)



Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

El uso de las reivindicaciones 20, 23 y 24 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se están caracterizando únicamente por el uso que se le da a los compuestos reivindicados.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

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° NC2019/0006787 el 26 de junio de 2019, tituló la invención como: "COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS CON AMINA COMO INHIBIDORES DE EHMT2 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS". 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 HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS SUSTITUIDOS CON AMINAS COMO INHIBIDORES DE EHMT2".

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara, dado que presenta distintas fórmulas estructuralmente alejadas y sin que en ellas se reconozca el mismo grupo farmacofórico. Se sugiere delimitar adecuadamente la invención hacia un solo grupo de compuestos en la reivindicación principal y en sus dependientes las limitaciones que considere necesarias.

La reivindicación 1 además no es concisa cuando menciona: "*un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros*", "*heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros*", en los casos en los que no se nombran los heteroátomos que hacen parte de cada sustitución, ni tampoco el número o cantidad de cada uno de los mismos. Se sugiere delimitar adecuadamente la invención, de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 1, 7, 8, 9, 10, 11. Se sugiere delimitar adecuadamente la invención.

La reivindicación 19 no es clara cuando menciona: "*donde el compuesto se selecciona de los de la Tabla 1*", ya que referencia al capítulo descriptivo pero no menciona cuáles son los compuestos específicos. Se sugiere adicionar bien sean las estructuras de los compuestos o los nombres IUPAC.

6. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común son los compuestos derivados de fórmula (10) y se encuentra



Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2006000420.

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

-Grupo inventivo 1: Compuestos de fórmula (I0) (reivindicaciones 1, 2, 6, 7 parciales, y reivindicaciones 4, 5, 8 a 11 y 19 a 24);

-Grupo inventivo 2: Compuestos de fórmula (II0) (reivindicaciones 1, 2, 6, 7 parciales y reivindicaciones 12 a 14);

-Grupo inventivo 3: Compuestos de fórmula (III0) (reivindicaciones 1, 2, 6, 7 parciales y reivindicaciones 15 a 17);

-Grupo inventivo 4: Compuestos de fórmula (IV0) (reivindicaciones 1, 2, 6, 7 parciales y reivindicación 18).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente a los estudiados por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 19 de diciembre 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	WO2006000420	"Pyrimidine urea derivatives as kinase inhibitors"	05 de enero de 2006
D2	Feng Liu et al <i>Journal of medicinal chemistry</i>	"Discovery of an in Vivo Chemical Probe of the Lysine Methyltransferases G9a and GLP"	08 de octubre de 2013

El documento D1¹ divulga compuestos de fórmula (I), procesos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen, el uso de los mismos opcionalmente en combinación con uno o más de otros compuestos

¹https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006000420A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060105&DB=EPODOC&locale=es_LP

Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

farmacéuticamente activos para la terapia de una enfermedad que responde a una inhibición de la actividad de proteína quinasa, y un método para el tratamiento de tal enfermedad (resumen).

El documento D2² es un artículo científico que revela el descubrimiento de la primera sustancia química *in vivo* G9a y GLP sonda UNC0642, que no solo mantiene una alta potencia *in vitro* y celular, baja toxicidad celular y excelente selectividad, sino que además también muestra propiedades PK *in vivo* mejoradas, lo que la hace adecuada para estudios en animales (abstract).

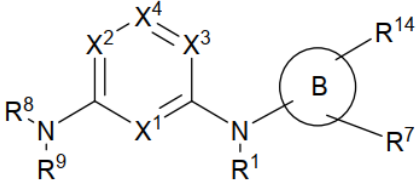
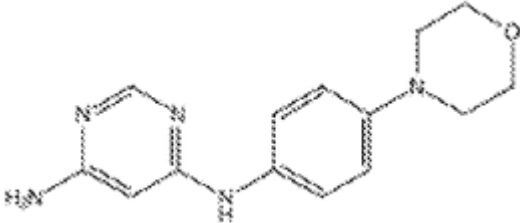
8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

8.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

Grupo inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de Fórmula (I0).” (Radicado N° NC2019/0007262 del 05 de julio de 2019).

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

Características esenciales	D1
 (I0)	 (pág. 190, ejemplo 108, compuesto A)
X ¹ y X ⁴ son CR ² y CR ⁵ , respectivamente, donde R ² y R ⁵ son H	
X ² y X ³ son N	
R ⁸ es H R ⁹ es –Q ⁴ -T ⁴ donde –Q ⁴ es un enlace, T ⁴ es H	R ¹ es H
B es arilo C ₆	fenilo
R ⁷ es –Q ² -T ² donde Q ² es un enlace y T ² es heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros	
R ¹⁴ es H	H

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de los compuestos de fórmula (I0) de la reivindicación 1 (en lo que respecta al grupo inventivo 1), habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

8.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Grupo inventivo 2:

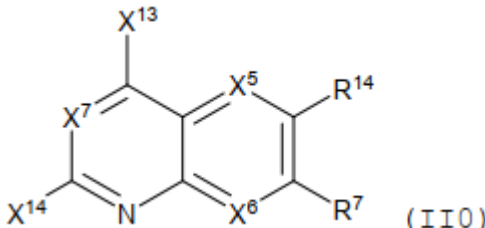
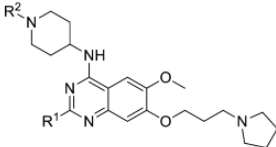
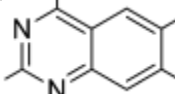
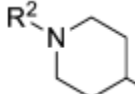
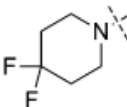
²Feng Liu et al, (2013) "Discovery of an in Vivo Chemical Probe of the Lysine Methyltransferases G9a and GLP", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, , vol. 56, no. 21, doi:10.1021/jm401480r, ISSN 0022-2623, pages 8931 - 8942, XP055456510 [A] 1-66,87-118 * table 4, compuestos 7,13-18. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1021/jm401480r>

Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de Fórmula (II0)..” (Radicado N° NC2019/0007262 del 05 de julio de 2019).

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

Características esenciales	D2												
	 <table><tr><th>Compound</th><th>R¹</th><th>R²</th><th>G9a IC₅₀ (nM)^a</th></tr><tr><td>7</td><td></td><td><i>i</i>-propyl</td><td>< 2.5</td></tr><tr><td>18</td><td></td><td><i>c</i>-propyl</td><td>3.0 ± 0.1</td></tr></table> (compuestos 7 y 18; ver además compuestos 13 a 17)	Compound	R ¹	R ²	G9a IC ₅₀ (nM) ^a	7		<i>i</i> -propyl	< 2.5	18		<i>c</i> -propyl	3.0 ± 0.1
Compound	R ¹	R ²	G9a IC ₅₀ (nM) ^a										
7		<i>i</i> -propyl	< 2.5										
18		<i>c</i> -propyl	3.0 ± 0.1										
X ⁷ es -N; X ⁵ es -CH; X ⁶ es -CR ¹⁵													
R ¹⁴ es -OR ⁶ donde R ⁶ es -Q ¹ -T ¹ donde Q ¹ es un alquileo C ₁ y T ¹ es H	-OCH ₃												
R ⁷ es -Q ² -T ² , en el que Q ² es un enlace, C(O)NR ^e o NR ^e C(O)	No menciona												
y T ² es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros													
X ¹³ es -NR ⁸ R ⁹ , donde R ⁸ es H y R ⁹ es -Q ⁴ -T ⁴ donde Q ⁴ es un enlace y T ⁴ es un R ^{S2} , donde R ^{S2} es heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, el cual está sustituido con -Q ⁵ -T ⁵ donde Q ⁵ es un alquileo C ₁₋₃ y T ⁵ es H	 R ² es <i>i</i> -propil												
X ¹⁴ es R ¹⁰ , donde R ¹⁰ es heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y que está sustituido opcionalmente con halo	R ¹ es 												

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una serie de compuestos que presentan actividad *in vivo* G9a y GLP sonda UNC0642, que no solo mantiene una alta potencia *in vitro* y celular, baja toxicidad celular y excelente selectividad, sino que además también muestra propiedades PK *in vivo* mejoradas, lo que la hace adecuada para estudios en animales (abstract).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D2, consiste exclusivamente en el enlazador -O-(CH₂)₃- entre el anillo principal y el heterociclo de 5 miembros que lo sustituye.

No hay un efecto asociado al incluir este enlazador puestos que a partir de la información revelada en el capítulo descriptivo no es posible establecerla. Al comparar los ensayos revelados en el capítulo descriptivo de la presente invención, no se puede establecer alguna ventaja técnica cuando se compara con la actividad ya reportada en los ensayos del documento D2 (D2: ver tablas 1 a 7).

Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D2 con el fin de obtener compuestos inhibidores de EHMT2, alternativos?

Sin embargo, la modificación de los enlazadores en esta posición se sugiere a partir de las enseñanzas del documento D2, puesto que en dicho documento se observan distintas posibilidades de enlazadores, dando a conocer la posibilidad de modificar dicha posición sustituida del anillo principal.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, con sus conocimientos básicos en química orgánica heterocíclica, estaría motivada a modificar los enlazadores de los compuestos inhibidores de EHMT2, del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2, 6, 7 parciales, y reivindicaciones 12 a 14 (grupo inventivo 2), no contienen características técnicas que hagan inventivos los compuestos allí reclamados, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

9. 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	WO2006000420	1 (Grupo inventivo 1)	Novedad
D2	Feng Liu et al <i>Journal of medicinal chemistry</i>	1, 2, 6, 7 parciales, y reivindicaciones 12 a 14 (grupo inventivo 2)	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.

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° **9822** de **28 de junio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0006787



Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0006787		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. (Eliminar toda la fila para solicitudes nacionales) PCT/US2017/067192		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 19 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 19 de diciembre de 2016				Prioridad X			Presentación		
Solicitante EPIZYME 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 24
Palabras clave utilizadas	METHYLATION OF PROTEIN LYSINE RESIDUES; SIGNALING MECHANISM IN EUKARYOTIC CELLS; MULTITUDE OF PROTEINS AND PROTEIN COMPLEXES; EPIGENETIC GENE REGULATION; HMTs, EHMT1 AND EHMT2 ; CANCER*S
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 413/12, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 491/04, C07D 491/14, C07D 498/04, A61P 35/00, A61K 31/519
	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	WO2006000420	05/01/2006	1	Pág. 190, ejemplo 108, compuesto A	X
	Feng Liu et al <i>Journal of medicinal chemistry</i>	08/10/2013	1, 2, 6, 7 parciales, y reivindicaciones 12 a 14	(abstract y tablas 1 a 7)	X
	Huang et al <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>	01/11/2007	N/A	N/A	A
	WO2017181177	19/10/2017	N/A	N/A	A
	US2002143176	03/10/2002	N/A	N/A	A
	WO0025780	11/05/2000	N/A	N/A	A
PATBASE	US4522811	11/06/1985	N/A	N/A	A
	US5763263	09/06/1998	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.

Feng Liu et al, (2013) "Discovery of an in Vivo Chemical Probe of the Lysine Methyltransferases G9a and GLP", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, , vol. 56, no. 21, doi:10.1021/jm401480r, ISSN 0022-2623, pages 8931 - 8942, XP055456510 [A] 1-66,87-118 * table 4, compuestos 7,13-18. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1021/jm401480r>

Oficio N° 9822 de 28 de junio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006787

O	HUANG ET AL, (2007) "N^4-Phenyl modifications of N^2-(2-hydroxyl)ethyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamines enhance glucocerebrosidase inhibition by small molecules with potential as chemical chaperones for Gaucher disease", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 21, compuesto 44. Recuperado de : doi:10.1016/J.BMCL.2007.08.050
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: 16/04/2021	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ	