

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14511 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

Señor
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“TIENOPIRIDINAS Y BENZOTIOFENOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1 (IRAK4)”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/031945

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de mayo de 2018.

PRIORIDAD: US, 62/504,956, 11 de mayo de 2017.

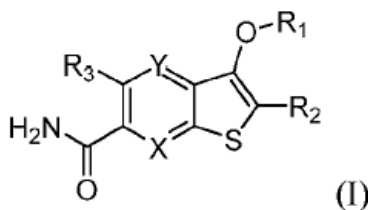
Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. 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 12 del radicado N° NC2019/0012494 del 07 de noviembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de compuestos novedosos capaces de modular proteínas cinasas, tales como IRAK4 que proporcionen beneficios terapéuticos a una amplia variedad de pacientes.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos sustituidos de tienopiridina y benzotiofeno de fórmula (I) o sus sales o profármacos, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.



Fórmula (I)

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

El uso de las reivindicaciones 10 a 12 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que aunque tienen como preámbulo un compuesto, se están caracterizando únicamente por su uso en un tratamiento (Reiv. 10) y por su uso en el tratamiento de una enfermedad (Reiv. 11 y 12).



Oficio N° 14511 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

3. De la solicitud de patente

3.1. 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° NC2019/0012494 el 7 de noviembre de 2019, tituló la invención como: “TIENOPIRIDINAS Y BENZOTIOFENOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1 (IRAK4)”. Este título es muy general para nombrar los compuestos contenidos en la descripción y en las reivindicaciones, y tampoco incluye las composiciones que comprenden los compuestos, por lo cual se sugiere el título siguiente: “DERIVADOS DE OXOPIRROLIDIN METOXI TIENOPIRIDINA/BENZOTIOFENO CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1 (IRAK4), Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque las definiciones de R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} en las reivindicaciones 1 y 2, así como las definiciones de (R_{1a} y R_{1b}) y (R_{1b} y R_{1c}) en la reivindicación 1, comprenden los mismos sustituyentes. Se sugiere incluir en una sola definición a los radicales que presenten sustituyentes iguales.
- La reivindicación 1 no es concisa, ni tiene el debido sustento en la descripción, porque de acuerdo con los ejemplos divulgados en la descripción, R₁ no incluye al dióxido de tiazinano, R₂ es H o CH₃, R₃ es alcoxi C₁₋₄ o cicloalcoxi, R₄ y R₅ son H. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- La característica “*profármaco*” de las reivindicaciones 1 a 9, no se encuentra sustentada en la descripción, dado que esta no divulga sus características estructurales, ni sus métodos de preparación. Se recuerda al solicitante que los profármacos están enfocados a obtener el mismo efecto en la inhibición de IRAK4, no obstante, estos pueden presentar estructuras o fórmulas diferentes a la de los compuestos reclamados y representados por la fórmula (I) de la solicitud. Se recomienda retirarla.

4. Determinación del Estado de la Técnica

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2016144849	“Thienopyrazine inhibitors of IRAK4 activity”	15 de septiembre de 2016
D2	US2008070913	“Thieno [3,2-b] pyridine-6 carbonitriles and thieno [2,3-b] pyridine-5-carbonitriles as protein kinase inhibitors”	20 de marzo de 2008

Oficio N° 14511 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

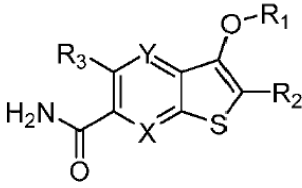
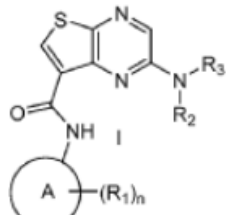
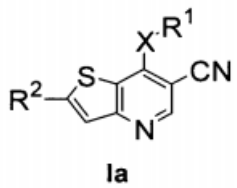
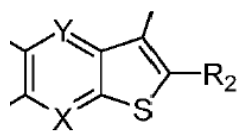
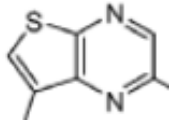
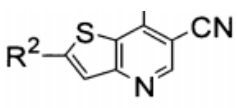
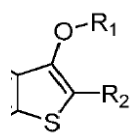
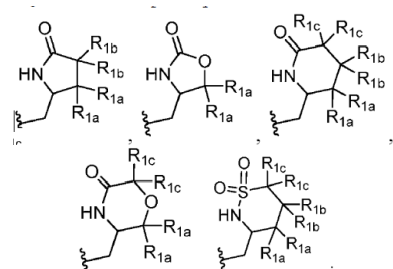
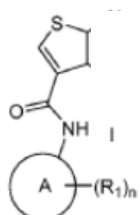
D1¹ divulga inhibidores de tienopirazina de IRAK4 de fórmula (I), composiciones que comprenden tales inhibidores, así como métodos para tratar afecciones o enfermedades mediadas o asociadas a IRAK4 (Referencia).

D2² divulga compuestos de la Fórmula (1a) - (1f), útiles en el tratamiento de cáncer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, dolor neuropático, osteoporosis, enfermedad renal poliquística, enfermedad autoinmune, artritis reumatoide y rechazo de trasplantes, así como el proceso para producir dichos compuestos (Resumen).

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

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque: (...)” (Radicado N° NC2019/0012494 del 07 de noviembre de 2019).

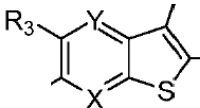
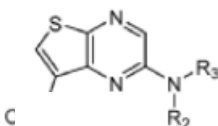
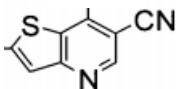
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de la Fórmula (I) o su sal o profármaco 	Un compuesto de fórmula I o su sal  (Reiv. 1)	Un compuesto de fórmula (1a) o su sal  (Reiv. 1)
 X es CR ₄ o N; R ₄ es H Y es CR ₅ o N; R ₅ es H Solo uno de X e Y es N R ₂ es H	 X es N Y es N H (Reiv. 1)	 X es C Y es N R ₂ es H (Reiv. 1)
 R ₁ es: 	 A es heteroaril n es 0 (Reiv. 1)	

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2016144849&tab=PCTBIBLIO>
²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/035149207/publication/US2008070913A1?q=pn%3DUS2008070913A1>

Oficio N° 14511 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

 R ₃ es alcoxi C ₁₋₄ , fluoroalcoxi C ₁₋₄ o cicloalcoxi C ₃₋₆	 R ₂ es H R ₃ es alquil (C ₁ -C ₆), (C ₃ -C ₉) cicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno (Reiv. 1)	 H (Reiv. 1)
---	---	---

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto de fórmula I o su sal, que comprende un anillo de tienopirazina (Reiv. 1) con un anillo heteroarilo A y una amina sustituida para tratar afecciones o enfermedades mediadas o asociadas a IRAK4 (pág. 1, lín. 6 y 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el compuesto de la solicitud incluye un anillo de tieno[3,2-b]piridina en lugar de un anillo de tieno[3,2-b]pirazina; un alcoxi y una amida como sustituyentes del anillo piridina, y un alcoxi sustituido en el anillo de tieno.

No se evidencia un efecto asociado a incluir un anillo de tieno[3,2-b]piridina en lugar de un anillo de tieno[3,2-b]pirazina; un alcoxi y una amida como sustituyentes del anillo piridina, así como un alcoxi sustituido en el anillo de tieno, dado que los compuestos de D1 ya eran inhibidores de IRAK4, presentando IC₅₀ de hasta 0.2 nM (pág. 49, Compuesto 24; pág. 50, Compuesto. 25; pág. 52, Compuesto. 33); lo cual evidencia valores IC₅₀ mejores a los presentados por los compuestos de la solicitud, ya que estos tienen como máximo valores IC₅₀ de 0.6 nM.

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 un anillo de tieno[3,2-b]piridina para obtener un compuesto, ya está divulgado en D2 que se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o su sal, el cual comprende un anillo tieno[3,2-b]piridina sustituido con un grupo carbonitrilo en la posición 6 del anillo, el cual también presenta actividad inhibitoria en proteínas quinasas (pág. 1, lín. 10).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anillo de tieno[3,2-b]piridina sustituido con un grupo carbonitrilo en la posición 6 del anillo de D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona composiciones que comprenden el compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 4).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 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.

Oficio N° **14511** de **10 de septiembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

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	WO2016144849	1 a 9	Nivel Inventivo
D2	US2008070913	1 a 9	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° 14511 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2019/0012494			1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.			Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/031945			10 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad			Presentación		
11/05/2017					x					
Solicitante										
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	10 a 12	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 9
Palabras clave utilizadas	Formula I thieno[3,2-b]pyridine thieno[3,2-b]pyridine-6-carboxylate thieno[3,2-b]pyridine AND 6-carboxylate AND kinase thieno[3,2-b]pyridine AND kinase benzo[b]thiophene benzo[b]thiophene-6-carboxylate benzo[b]thiophene -6-carboxylate AND kinase (Oxopyrrolidin OR oxooxazolidin OR oxopiperidin OR dioxopiperidin) AND Thieno AND Pyridine AND carboxamide AND methoxy (Oxopyrrolidin OR oxooxazolidin OR oxopiperidin OR dioxopiperidin) AND thiophene AND benzo AND carboxamide AND methoxy IRAK inhibitors Kinase inhibitors
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 409/12, C07D 495/04, A61P 35/00, A61K 31/4365
	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/EPO	WO2016144844	15/09/2016	-	-	A
	WO2016144849	15/09/2016	1 a 9	(Reiv. 1 y 4)(pág. 1, lín. 6 y 7)(pág. 49, Compuesto 24; pág. 50, Compuesto. 25; pág. 52, Compuesto. 33)	Y
Derwent	WO2016210036	29/12/2016	-	-	A
	WO2005012294	10/02/2005	-	-	A
	WO2014058685	17/04/2014	-	-	A
	WO2016183063	17/11/2016	-	-	A
Patbase	US5981528	09/11/1999	-	-	A
	US2008312236	18/12/2008	-	-	A
	US2011044938	24/02/2011	-	-	A

Oficio N° 14511 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0012494

	US2008076765	27/03/2008	-	-	A
	US2017073333	16/03/2017	-	-	A
Espacenet	CN102333779	25/01/2012	-	-	A
	WO2013042137	28/03/2013	-	-	A
	CA2605680	02/11/2006	-	-	A
	US2016297832	13/10/2016	-	-	A
	US2017035881	09/02/2017	-	-	A
	CN106061980	26/10/2016	-	-	A
	US2016244446	24/09/2015	-	-	A
	US2017073333	16/03/2017	-	-	A
	US2008070913	20/03/2008	1 a 9	(Reiv. 1)(pág. 1, lín. 10)	Y
(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.		Buckley, G. M., Ceska, T. A., Fraser, J. L., Gowers, L., Groom, C. R., Higuieruelo, A. P., Sabin, V., et al. (2008). IRAK-4 inhibitors. Part II: A structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>, 18(11), 3291–3295. doi:10.1016/j.bmcl.2008.04.039 Wang, Z., Wesche, H., Stevens, T., Walker, N., & Yeh, W.-C. (2009). IRAK-4 Inhibitors for Inflammation. <i>Current Topics in Medicinal Chemistry</i>, 9(8), 724–737. doi:10.2174/156802609789044407 Mourey, R. J., Burnette, B. L., Brustkern, S. J., Daniels, J. S., Hirsch, J. L., Hood, W. F., Anderson, D. R, et al. (2010). A Benzothiophene Inhibitor of Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2 Inhibits Tumor Necrosis Factor Production and Has Oral Anti-Inflammatory Efficacy in Acute and Chronic Models of Inflammation. <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i>, 333(3), 797–807. doi:10.1124/jpet.110.166173 Lim, J., Altman, M. D., Baker, J., Brubaker, J. D., Chen, H., Chen, Y., et al. (2015). Identification of N-(1H-pyrazol-4-yl)carboxamide inhibitors of interleukin-1 receptor associated kinase 4: Bicyclic core modifications. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>, 25(22), 5384–5388. doi:10.1016/j.bmcl.2015.09.028 Hynes, J., & Nair, S. K. (2014). Advances in the Discovery of Small-Molecule IRAK4 Inhibitors. <i>Annual Reports in Medicinal Chemistry</i>, 117–133. doi:10.1016/b978-0-12-800167-7.00009-2			
(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: 23/07/2021					
Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras					