

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **16027** de **14 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

Señor(a)
CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“PIRROLOPIRIMIDINAS COMO POTENCIADORES DE CFTR”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/062148

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 17 de noviembre de 2017.

PRIORIDAD: US, 62/423,919, 18 de noviembre de 2016

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 agosto de 2021, bajo el número NC2021/0010643, 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 22 del radicado N° NC2021/0010643 del 12 de agosto de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener moléculas pequeñas que actúen como potenciadores de molécula pequeña del regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR), para el tratamiento de enfermedades que involucren el engrosamiento de la mucosa, regulación de fluidos deteriorada, depuración de la mucosa deteriorada, o conductos bloqueados que conducen la inflamación y destrucción de tejidos; como por ejemplo la fibrosis quística.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

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



Oficio N° 16027 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

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° NC2019/0005993 el 7 de junio de 2019, tituló la invención como: “PIRROLOPIRIMIDINAS COMO POTENCIADORES DE CFTR”. Este título no se relaciona del todo con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA COMO POTENCIADORES DE CFTR Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DICHOS COMPUESTOS ”.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de noviembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007/0293516	“Kinase antagonists”	20 de diciembre de 2007

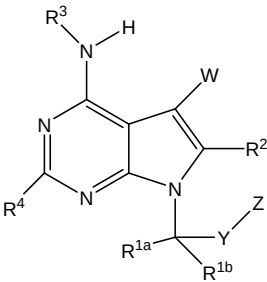
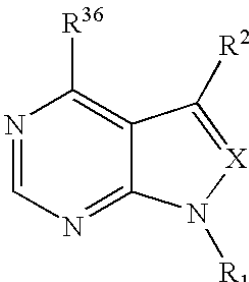
El documento D1¹ divulga compuestos del tipo pirazolopirimidina que son antagonistas de PI3 quinasa, PI3 quinasa y tirosina quinasa, PI3kinasa y mTOR, o PI3kinasa, mTOR y tirosina quinasa. (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde (...)” (Radicado N° NC2021/0010643 del 12 de agosto de 2021).

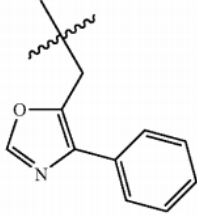
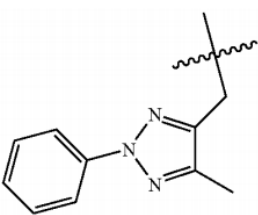
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un compuesto de la Fórmula I	Un compuesto que tiene la fórmula: (Reiv. 1)
	 (Reiv. 1)
W = fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco R ⁵	R ² = arilo sustituido con R ⁴ (Reiv. 1)
R ^{1a} y R ^{1b} = H	R ¹ = heteroarilo sustituido con R ³ ; R ³ = arilo (Reiv. 1)

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/4d/75/77/85e9a07eb88cc9/US20070293516A1.pdf>

Oficio N° 16027 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

Y = heteroarilo de cinco miembros con uno a cuatro heteroátomos de N y O, donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con un alquilo C₁. Z: consiste en fenilo	 ZK399 (Descripción, línea [0340 – 0341], Tabla 1, ZK399 y ZK401) ZK401 (Descripción, línea [0340 – 0341], Tabla 1, ZK399 y ZK401)
R² = H	X = CH (Reiv. 1)
R³ y R⁴ = H	R³⁶ = -NR³⁷R³⁸ con R³⁷ y R³⁸ = H (Reiv. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos con estructura de biclos fusionados en el que un anillo es pirimidina y el otro anillo puede ser pirrol (Reivindicación 1) con actividad como antagonistas de PI3 quinasa, PI3 quinasa y tirosina quinasa, PI3kinasa y mTOR, o PI3kinasa, mTOR y tirosina quinasa para enfermedades o condiciones mediadas por actividad PI3 quinasa, actividad PI3 quinasa y actividad tirosina quinasa, actividad PI3 quinasa y actividad mTOR, o actividad PI3 quinasa, actividad mTOR y actividad tirosina quinasa en un sujeto que necesita tal tratamiento. (Descripción, Pág. 10, Párr. [0105]).

Los compuestos de la invención, definida en la reivindicación 1, difieren de los compuestos divulgados en el documento D1 en algunos de los sustituyentes secundarios.

El efecto de los compuestos de la solicitud difiere al de los compuestos del documento D1, en la diana de acción farmacológica aparente, ya que los compuestos de la solicitud actúan sobre el regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de lograr un efecto sobre el CFTR?

Sin embargo, se sabe que existe un fuerte rescate de la delección de Phe508 en el CFTR (Δ F508-CFTR) por parte de los inhibidores de la vía de señalización PI3K/Atk/mTOR, por lo tanto estos compuestos pueden corregir la Δ F508-CFTR y por ende ser favorables para las enfermedades causadas por mutaciones del CFTR².

Por consiguiente, ante la ausencia diferencias estructurales significativas y de un efecto técnico diferente, se observa que la persona versada en la materia estaría motivada a modificar algunos sustituyentes secundarios de los compuestos divulgados en el documento D1, logrando así obtener compuestos alternativos tales como los que se reivindican con efecto sobre el CFTR. Por lo tanto, se considera que la reivindicación 1 no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

² Nguyen, D. (2013). Rescue of Δ F508-CFTR by Kinase Inhibitors. *Departamento de Bioquímica – Universidad de Toronto*. Recuperado de: https://central.bac-lac.gc.ca/.item?id=TC-OTU-69762&op=pdf&app=Library&oclc_number=1032928967

Oficio N° 16027 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

Los compuestos de las reivindicaciones 15 a 21 que se caracterizan por tener una estructura de base igual al compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, y la composición de la reivindicación 22 que se caracteriza por comprender un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, no tienen nivel inventivo dado que la reivindicación 1 tampoco lo tiene.

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	US20070293516	1 a 22	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“no hay ninguna sugerencia sobre qué modificación podría hacerse sobre los compuestos de D1, que son agonistas de la quinasa PI3, para que puedan utilizarse como modulares del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).”*

Se aclara que a pesar de que el documento D1 no demuestra explícitamente una actividad de dichos compuestos sobre el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), se sabe que múltiples inhibidores de ciertas vías de señalización logran un fuerte rescate sobre la delección de Phe508 en el CFTR. Por ejemplo, tal como lo describe Nguyen en su estudio, son varios los inhibidores de tirosina quinasa y los inhibidores de vías de señalización como Ras/Raf/MEK/ERK, TAK1/p38, Wnt/GSK-3 β , y PI3K/Akt/mTOR que expresan un predominante rescate sobre Δ F508-CFTR. Este es el caso de los compuestos de D1, los cuales actúan sobre la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, particularmente como antagonistas de PI3 quinasa, PI3 quinasa y tirosina quinasa, PI3kinasa y mTOR, o PI3kinasa, mTOR y tirosina quinasa. Por lo tanto, para la persona versada en la materia sería de esperar, que compuestos como los enseñados en D1, conllevaran a un rescate del CFTR mutante y por ende fueran de utilidad en tratamiento de la fibrosis quística.

El solicitante afirma que *“no habría sido obvio para un experto en la materia modificar el compuesto “ZK399” de D1 para llegar a los compuestos reivindicados sin el uso de un análisis en retrospectiva a partir de la presente divulgación”*. Además resalta que *“todos los compuestos de D1 contienen un anillo pirazolo[3,4-d]pirimidina como estructura central, mientras que los compuestos reivindicados por el solicitante contienen un anillo pirrolo[2,3-d]pirimidina como núcleo de la estructura”*.

Se aclara en primer lugar, que el análisis realizado desde del documento D1 se lleva a cabo a partir de todo el documento, no solo del compuesto “ZK399” y que los ejemplos enseñados en el documento D1 no son limitantes de los reivindicado por el inventor. En segundo lugar, no se realiza un análisis en retrospectiva, ya que como se puede observar en la Tabla 1 del examen de nivel inventivo, es plenamente posible llegar a los compuestos de la solicitud, a partir de lo enseñado en el documento D1, particularmente de la reivindicación 1. Adicionalmente, a pesar de que los compuestos de los ejemplos del documento D1 contengan el anillo pirazolo[3,4-d]pirimidina, es claro que la reivindicación 1 de D1 reclama compuestos de fórmula (I), en donde X es =N- o =C(H)-,

Oficio N° **16027** de **14 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

por lo que X puede ser =C(H)- y en este caso el núcleo sería pirrolo[2,3-d]pirimidina, el mismo núcleo de los compuestos reclamados en la solicitud.

Así las cosas, dado que los compuestos enseñados en D1 son potentes antagonistas que actúan sobre la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, pueden presentar un predominante rescate sobre $\Delta F508$ -CFTR y ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por esta mutación del CFTR, como la fibrosis quística, y dado que D1 sugiere las modificaciones necesarias para llegar a los compuestos de la solicitud, los compuestos de la solicitud se consideran obvios y por ende no tienen 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° 16027 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005993		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/062148		17 de noviembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
(18/11/2016)				X					
Solicitante									
CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION 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 a 22
Palabras clave utilizadas	Pyrrolo, pyrimidine, pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, cystic fibrosis, CFTR, potentiator CFTR, Ivacaftor, F508 mutation
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/519, C07D 487/04, A61P 35/00
	CPC: A61K 31/519, C07D 487/04

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(?)
ISA	US20070293516A1	20/12/2007	1 a 22	Resumen, descripción [0062, 0066, 0069, 0071, 0340, 0341]	Y
EPO	WO2007114926A2	14/05/2009	-	-	A
	WO 2014060431A1	24/04/2014	-	-	A
	WO2007104944A1	20/09/2007	-	-	A
ORBIT	WO2005074603	18/08/2005	-	-	A
Patbase	US2013035325A1	07/02/2013	-	-	A
	US5869485 A	04/04/1996	-	-	A
	WO2000017203A1	30/03/2000	-	-	A
	US20070203143A1	30/08/2007	-	-	A
Google patents	US20130344061A1	26/12/2013	-	-	A
	WO2015091532A1	25/06/2015	-	-	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.			Smart, Janet, (08/10/2015), "Proteostasis Therapeutics Presents Preclinical Data for Its CFTR Amplifier Program at the 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference". <i>Marketwired</i> . Recuperado de: https://web.archive.org/web/20180708090548/http://m.marketwired.com/press-release/proteostasis-therapeutics-inc-presents-preclinical-data-its-cftr-amplifier-program-29th-2062260.htm Graziano. (15/01/2016). "Nivalis Therapeutics Announces FDA Orphan Drug Designation for N91115 in Cystic Fibrosis". <i>Globenewswire</i> . Recuperado de: https://www.globenewswire.com/news-release/2016/01/15/802351/0/en/Nivalis-		

Oficio N° 16027 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005993

	Therapeutics-Announces-FDA-Orphan-Drug-Designation-for-N91115-in-Cystic-Fibrosis.html
	Nguyen, D. (2013). Rescue of ΔF508-CFTR by Kinase Inhibitors. <i>Departamento de Bioquímica – Universidad de Toronto</i> . Recuperado de: https://central.bac-lac.gc.ca/.item?id=TC-OTU-69762&op=pdf&app=Library&oclc_number=1032928967
(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: 01/09/2021	
Examinador: Kevin Leonardo Castañeda Villamil	