

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

Señor

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO.”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/054733

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de febrero de 2018.

PRIORIDADES: GB, 1703283.0, 1 de marzo de 2017.

GB, 1716374.2, 6 de octubre 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)

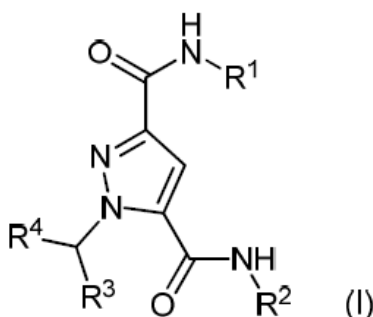
Se aceptan las modificaciones radicadas el 1 de octubre de 2021, bajo el número NC2019/0009020, por ajustarse a los requisitos legales.

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 10 del radicado N° NC2019/0009020 del 1 de octubre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de compuestos inhibidores del bromodominio, útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunes y/o inflamatorias, infecciones víricas y cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



Fórmula (I)



Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

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° NC2019/0009020 el 21 de agosto de 2019, tituló la invención como: "DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO." Este título es muy general para nombrar la estructura química de los compuestos de la invención, y tampoco incluye las composiciones que contienen los compuestos, por lo cual se sugiere el título siguiente: "DERIVADOS DE 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXAMIDA Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa porque la definición de R^1 incluye a los grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y la definición de R^4 un grupo heteroarilo, los cuales no se encuentran sustentados en la solicitud, dado que los ejemplos solo evidencian que R^1 es metilo y que R^4 es un fenilo o heteroarilo seleccionado de piridilo, indolilo y pirrolopiridinilo. 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 reivindicación 1 no es clara, ya que el término "*-heteroarilo (CH₂)_n*" en el sustituyente R^2 presenta un error tipográfico según lo divulgado en la solicitud internacional WO2018158212. Se sugiere sustituirlo por "*-(CH₂)_n heteroarilo*".
- La reivindicación 4 no es clara porque reclama que R^2 es $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^{10}R^{11}$, cuya definición no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1, de la cual depende. Se sugiere adicionar el superíndice ^a en los sustituyentes R^{10} y R^{11} , toda vez que en la reivindicación 1, R^2 es $-alquilo C_{2-6}NR^{10a}R^{11a}$ más no $-alquilo C_{2-6}NR^{10}R^{11}$.
- La reivindicación 4 no es clara porque reclama que R^2 es $(CH_2)_mCF_3$, el cual no se encuentra incluido de la manera en que se reivindica en la reivindicación 1. Se sugiere reemplazarlo por $-alquilo C_{2-4}CF_3$, teniendo en cuenta que en la reivindicación 1 se reclama un $-alquilo C_{2-6}$ sustituido con flúor.
- El sustituyente cicloalquilo C_{3-4} del heteroarilo C_{5-6} la reivindicación 5, no se encuentra incluido dentro del alcance de la reivindicación 1, ni en la solicitud. Se sugiere retirarlo.
- Se sugiere que las reivindicaciones 8 y 9 sean dependientes de la reivindicación 1, ya que los compuestos reclamados hacen parte de la misma invención, que es un compuesto de fórmula (I) o su sal.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

La descripción de la invención no es clara porque la estructura del compuesto clorhidrato de N_5 -(2-((1*r*,4*S*)-4-aminociclohexil) etil)- N_3 -metil-1-((*S*)-1-feniletíl)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (Compuesto 60, pág. 174) no incluye el grupo amino del ciclohexilo. Se



Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

sugiere reemplazar dicha estructura por la correspondiente al nombre químico del compuesto mencionado.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de marzo 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	US20140179648	“Heterocyclic compounds as bromodomain inhibitors”	26 de junio de 2014
D2	WO2014023367	“Carboxamide or sulfonamide substituted nitrogen-containing 5-membered heterocycles as modulators for the orphan nuclear receptor ror gamma”	13 de febrero de 2014

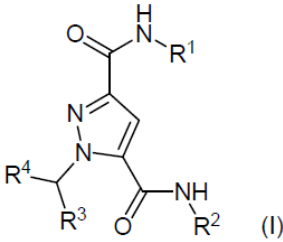
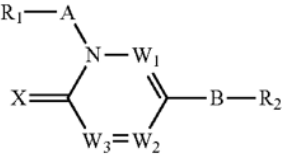
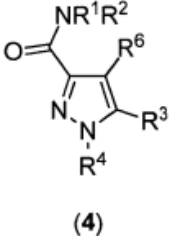
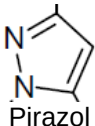
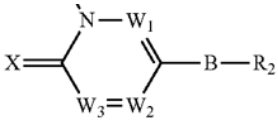
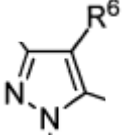
D1¹ divulga compuestos útiles para la inhibición de la función de la proteína BET a través de su unión a bromodominios (Resumen).

D2² divulga compuestos cíclicos que contienen carboxamida de Fórmula (1) a (5), sus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, óxidos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, los cuales son moduladores del receptor nuclear huérfano RORy (Resumen).

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

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I) (...)” (Radicado N° NC2019/0009020 del 1 de octubre de 2021).

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

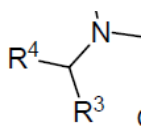
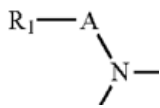
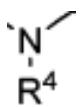
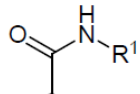
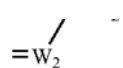
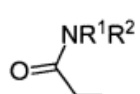
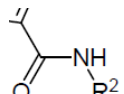
Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (I) o su sal  (I)	Un compuesto de fórmula (I) o su sal  (Reiv. 1)	Un compuesto de Fórmula 4  (4)
 Pirazol	 W1 es N W2 es CR4 W3 es CR3	 R6 es H (Reiv. 1)

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050975310/publication/US2014179648A1?q=US20140179648>

² <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2014023367&tab=PCTBIBLIO>

Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

	X se selecciona entre O y S B es (CR _a R _b) _n ; n es 0 R ₂ es un carbociclo o heterociclo monocíclico (Reiv. 1)	
 R ³ es H R ⁴ es un fenilo	 A es CR _x R _y R _x es H R _y es un fenilo (Reiv. 10) (Reiv. 1)	 R ⁴ es C(R ⁸ R ⁹)R ⁴⁰ R ⁸ y R ⁹ son H R ⁴⁰ es cicloalquiloC ₃₋₁₀ (Reiv. 1)
 R ¹ es alquilo ₁₋₃ o ciclopropilo Amida	 W ₂ es CR ₄ R ₄ es amida (Reiv. 1)	 R ¹ alquiloC ₁₋₁₀ o cicloalquiloC ₃₋₁₀ Amida (Reiv. 1)
 R ² es H Amida	 W ₃ es CR ₃ R ₃ es amida (Reiv. 1)	 R ³ es un arilo mono o biciclilo de 6 a 10 miembros o un hereroarilo mono, bi o triciclilo de 5 a 14 miembros. (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) (Reiv. 1 y 10) como inhibidor de la proteína BET, para tratar y prevenir el cáncer, enfermedades cardiovasculares y autoinmunes (pág. 4, párr. [0031]).

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 pirazol en lugar de un anillo de piridazinona.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo de pirazol en lugar de un anillo de piridazinona, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el compuesto de D1, puesto que inhibidores de bromodominios en proteínas BET (BRD2 y BRD4) con concentraciones inhibitorias IC₅₀ de menos de 30 μM (pág. 110, Ej. 275) ya habían sido previstos en dicho documento. Además, la solicitud solo evidencia dicha actividad en compuestos en donde R¹ es metilo y R⁴ es fenilo o heteroarilo seleccionado de piridilo, indolilo y pirrolopiridinilo.

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?

Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

Sin embargo, el incluir un anillo de pirazol en lugar de un anillo de piridazinona para obtener el compuesto, ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos de fórmula (4), los cuales contienen un anillo de pirazol sustituido con una amida y un cicloalquilo₃₋₁₀ como moduladores del receptor nuclear huérfano ROR γ para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes (pág. 1, lín. 4 a 6).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anillo de pirazol 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 los compuestos de fórmula (I) (Reiv. 36).

Las reivindicaciones 2 a 10 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a los compuestos de la invención, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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	US20140179648	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	WO2014023367	1 a 10	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Así, las modificaciones se resumen a continuación: - En las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 y 7 se reemplazó la expresión “opcionalmente sustituido” con las expresiones “no está sustituido o está sustituido” o “no sustituido o sustituido” según correspondiera.*

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio comprende 10 reivindicaciones, las cuales se refieren de manera clara y concisa a compuestos derivados de pirazol como inhibidores de bromodominio y a composiciones farmacéuticas que los comprenden que cuentan con pleno sustento en la descripción”

El solicitante afirma que con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente *“La reivindicación 10 no es clara ya que mencionan uno o más excipientes, lo cual no se considera una característica esencial porque no se definen mediante sus condiciones técnicas esenciales (proporciones, cantidades). Se sugiere aclaración sobre los componentes de la composición que se desea proteger.” En este aspecto, me permito señalar mi desacuerdo con lo manifestado por la Examinadora. Así, en primer lugar, me permito señalar que la “Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad” en el numeral 2.6.1. Contenido de las reivindicaciones establece que “Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica (...)”.*

Ahora bien, la reivindicación 10 se refiere a una composición farmacéutica cuya característica esencial es la presencia de los compuestos definidos en las reivindicaciones 1-9 (...) Por lo tanto, me permito respetuosamente señalar que, no es

Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

necesario que esta reivindicación incluya proporciones o cantidades toda vez que está adecuadamente definida de acuerdo a los lineamientos de la Oficina Colombiana de Patentes"

Con base en lo previamente descrito, este Despacho encuentra oportunas las modificaciones realizadas por el solicitante, sin embargo, en el presente documento se realizaron observaciones adicionales en el numeral 3.2 sobre las reivindicaciones presentadas. Se sugiere realizar los ajustes pertinentes.

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° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0009020		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/054733		27 de febrero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/03/2017				x					
Solicitante									
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED									
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 10
Palabras clave utilizadas	pyrazole AND dicarboxamide 1H pyrazole AND dicarboxamide AND methyl 1H pyrazole AND dicarboxamide AND methyl AND phenylethyl Formula I Bet inhibitor* Bromodomain inhibitor*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 231/14, C07D 403/12, C07D 401/14, C07D 405/14, C07D 401/12, C07D 403/14, C07D 405/12, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 471/04, A61K 31/415, A61K 31/4155
	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	US20140179648	26/06/2014	1 a 10	(Reiv. 1, 10) (pág. 4, párr. [0031])	Y
	US2012208814	16/06/2012	-	-	A
	EP1433788	30/06/2004	-	-	A
	Gallenkamp, D. et al, Chemmedchem	04/03/2014	-	-	A
Derwent	WO2015002754	08/01/2015	-	-	A
	WO2016097863	23/06/2016	-	-	A
	WO2016146738	22/09/2016	-	-	A
	US20150191464	09/07/2015	-	-	A
	WO2014023367	13/02/2014	1 a 10	(Reiv. 1) (pág. 1, lín. 4 a 6)	Y
Espacenet	EP2961747	06/01/2016	-	-	A
	WO2016016316	04/02/2016	-	-	A

Oficio N° 18851 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009020

	WO2004092140	28/10/2004	-	-	A
	AU2011216616	06/09/2012	-	-	A
STNext	WO2000024745	04/05/2000	-	-	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.		Gallenkamp, D., Gelato, K. A., Haendler, B., & Weinmann, H. (2014). Bromodomains and Their Pharmacological Inhibitors. <i>ChemMedChem</i> , 9(3), 438-464. doi:10.1002/cmdc.201300434			
		Nossier, E., Fahmy, H., Khalifa, N., El-Eraky, W., & Baset, M. (2017). Design and Synthesis of Novel Pyrazole-Substituted Different Nitrogenous Heterocyclic Ring Systems as Potential Anti-Inflammatory Agents. <i>Molecules</i> , 22(4), 512. doi:10.3390/molecules22040512			
(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: 03/11/2021					
Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras					