

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

Señor(a)
INC. ARVINAS OPERATIONS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “LIGANDOS DE CEREBLON Y COMPUESTOS BIFUNCIONALES QUE COMPRENDEN EL MISMO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/016315

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de enero de 2018.

PRIORIDAD: 31/01/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/452,972

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. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

El contenido de las reivindicaciones no corresponde con el de la prioridad invocada. La característica relacionada con la fórmula general de la PTM que es una porción de unión al receptor de andrógenos (ABM-b) de la reivindicación 1, que se menciona en esta solicitud no se nombra en la solicitud sobre la cual se reivindica prioridad, por consiguiente, la fecha de determinación del estado de la técnica corresponderá a la fecha de presentación internacional para la materia tal como se reivindica.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de febrero de 2022, bajo el número NC2019/0009424, por ajustarse a los requisitos legales.

3. 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 32 del radicado N° NC2019/0009424 del 22 de febrero de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agentes terapéuticos de moléculas pequeñas que aprovechen o potencien la especificidad del sustrato de cereblón y, al mismo tiempo, sean "regulables" de manera que una amplia gama de clases de proteínas pueda ser dirigidas y moduladas con especificidad para tratamientos efectivos de enfermedades, especialmente de hiperplasias y cánceres, tales como el mieloma múltiple, en donde los efectos inespecíficos y la incapacidad para dirigirse y modular determinadas clases de proteínas, tales como los factores de transcripción, permanecen como obstáculos para el desarrollo de agentes anticancerígenos eficaces.

Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos quiméricos bifuncionales o de direccionamiento a proteólisis (PROTAC), que comprenden una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (porción de unión a la ligasa E3 cereblón), y una porción que se une a una proteína diana; así como composiciones terapéuticas que comprenden dichos compuestos con un portador aceptable farmacéuticamente.

4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal(es) (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 18 a 20, 24 a 29, 31 y 32 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama métodos de tratamiento de un estado de enfermedad, en los que se administra una cantidad del compuesto (Reiv. 18) en combinación con un agente bioactivo adicional (Reiv. 19), particularmente en donde la enfermedad es cáncer (Reiv. 20). Así como composiciones para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad o trastorno (Reiv. 24 a 29), que se asocia con la acumulación y/o agregación de la proteína diana (Reiv. 25), en donde la enfermedad es atrofia Bulboespinal muscular (Reiv. 26) o el cáncer (Reiv. 31 y 32); cuya materia esta exceptuada de patentabilidad por hacer alusión a métodos de tratamiento.

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

El uso de las reivindicaciones 18 a 20, 24 a 30 a 32 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que el preámbulo reclama *“Un compuesto bifuncional (...) para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad”* (Reiv. 18 a 20) o *“Una composición para tratar o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad”* (Reiv. 24 a 29), o *“Una composición para uso de conformidad con la reivindicación 24, en donde la enfermedad o trastorno se asocia con la acumulación y/o agregación de la proteína diana”* (Reiv. 25) o *“La composición para uso de conformidad con la reivindicación 24 o 25, en donde la enfermedad o trastorno es atrofia Bulboespinal muscular (enfermedad de Kennedy)”* (Reiv. 26), o *“La composición para uso de conformidad con la reivindicación 28”* (Reiv. 29), *“La composición para uso de conformidad con la reivindicación 31, en donde el cáncer es carcinomas hepatocelulares”* (Reiv. 31); o porque aunque tienen preámbulo un compuesto se están caracterizando únicamente por su uso para inducir la degradación de una proteína diana (Reiv. 30).

6. De la solicitud de patente

6.1. 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° NC2019/0009424 el 22 de febrero de 2022, solicitó la modificación del título a: “COMPUESTOS DERIVADOS DE IMIDA COMO DEGRADADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”, la cual no se acepta porque la solicitud se restringió a los compuestos bifuncionales de direccionamiento a proteólisis, en donde la PTM es una porción de unión al receptor de andrógenos. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “COMPUESTOS DERIVADOS DE IMIDA CON DIRECCIONAMIENTO A

Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

LA PROTEÓLISIS (PROTAC) DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”.

6.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 a 16, 21 a 23 no son concisas porque las definiciones de W^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Q , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{W2} , R^{W2A} , A^L , R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} , R^{L5} y de CLM, abarcan un indeterminado número de compuestos que no se encuentran debidamente soportados en la solicitud, dado que esta sólo ilustra los compuestos PROTAC 27 a 30, 33, 39 a 63, 66 a 70 y 75 a 82 (Tabla. 2), en donde W^1 solo es benceno sustituido con Cl o CN, Y^3 es O, Q es ciclobutano o ciclohexano, R^Q es metilo con R^Q de 0 a 4, Y^4 es NR^{Y2} , R^{Y2} es H, Y^5 es C=O y W^2 es piridina, benceno o piridazina, lo que no incluye las múltiples opciones de los sustituyentes reclamados en cada definición. Además, se observa que la fórmula $(A^L)_q$ solo incluye enlazadores de piperazina sustituida con OC_{1-8} alquilo, o enlazadores de piperidin4-ilmetilpiperazina y piperidin4-iletipiperazina; y que los CLM únicamente incluyen las estructuras (r), (p') o (bc) con Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 sustituido con R' que se selecciona de H, F, C(=O) OR^2 , metilo y fenilo, con R^2 como H, R^4 como H o metilo, y en donde R^3 y R^5 están ausentes o 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 reivindicación 3 no es clara, comoquiera que reclama que R^{W2} es C_{1-6} heteroalquilo o OC_{1-3} alquilo, los cuales no se encuentran incluidos dentro de los sustituyentes de R^{W2} en la reivindicación 1, de la cual depende. Se sugiere retirarlos, dado que la solicitud no ilustra que los compuestos comprendan un sustituyente R^{W2} .
- La reivindicación 7 no es concisa, toda vez que la definición del grupo R^n , como un grupo funcional o un átomo, incluye un elevado número de compuestos con estructuras químicas diferentes y poco relacionadas que dificultan determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere definir los grupos funcionales o átomos, y restringirlos a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- La reivindicación 9 no es clara, ya que al parecer presenta un error tipográfico en el número “20. 1”. Se sugiere retirar el número 1., puesto que ya había sido mencionado previamente.
- La reivindicación 17 no es clara, puesto que los compuestos químicos nombrados como PROTAC 28 y PROTAC 66 comprenden estructuras CLM que no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 de la cual dependen, teniendo en cuenta que contienen los biciclos de 2-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (PROTAC 28) e isoindolina-1,3-diona (PROTAC 66) que no hacen parte de las estructuras CLM de la reivindicación 1. Se sugiere retirar dichas estructuras.

6.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- Se sugiere identificar a qué número de PROTAC corresponden las primeras 2 estructuras químicas de la página 163.
- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), toda vez que la solicitud únicamente describe e ilustra los



Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

compuestos PROTAC 27 a 30, 33, 39 a 63, 66 a 70 y 75 a 82 (Tabla. 2) en donde W¹ es benceno sustituido con Cl o CN, Y³ es O, Q es ciclobutano o ciclohexano, R^Q es metilo con R^Q de 0 a 4, Y⁴ es NR^{Y2}, R^{Y2} es H, Y⁵ es C=O y W² es piridina, benceno o piridazina, lo que no incluye las múltiples opciones de los sustituyentes reclamados en cada definición del capítulo reivindicatorio. Además, se observa que la fórmula (A^L)_q solo incluye enlazadores de piperazina sustituida con OC₁₋₈alquilo, o enlazadores de piperidin4-ilmetilpiperazina y piperidin4-iletilpiperazina; y que los CLM únicamente incluyen las estructuras (r), (p') o (bc) con Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ sustituido con R' que se selecciona de H, F, C(=O) OR², metilo y fenilo, con R² como H, R⁴ como H o metilo, y en donde R³ y R⁵ están ausentes o 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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de enero de 2018 que corresponde a la fecha de presentación internacional.

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	WO2016197032	"Imide-based modulators of proteolysis and associated methods of use"	8 de diciembre de 2016
D4	WO2017197051	"Amine-linked C3-glutarimide degronimers for target protein degradation"	16 de noviembre de 2017

D1¹ divulga compuestos basados en imida, incluidos compuestos bifuncionales que los comprenden, útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente inhibidores de una variedad de polipéptidos y otras proteínas que son degradados y/o inhibidos por los compuestos bifuncionales de la invención. En particular, los compuestos contienen en un extremo un ligando que se une a la ligasa de ubiquitina E3 de cereblón, y en el otro extremo un resto que se une a una proteína diana para efectuar la degradación de dicha proteína (Resumen).

D4² divulga degronimeros y degrones de C3-glutarimida unida a amina para aplicaciones terapéuticas, métodos de uso y composiciones de estos, así como métodos para su preparación (Resumen).

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

8.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química (...)"* (Radicado N° NC2019/0009424 del 22 de febrero de 2022).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/057441827/publication/WO2016197032A1?q=WO2016197032>

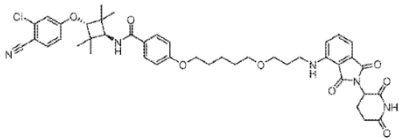
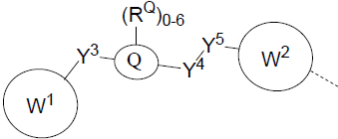
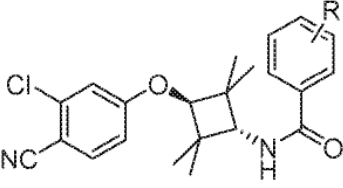
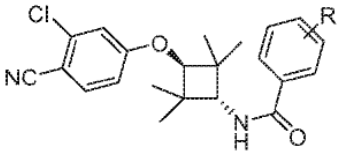
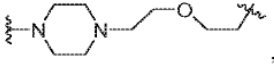
²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/060266739/publication/WO2017197051A1?q=WO2017197051>



Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

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

Características esenciales	D1	D4
Un compuesto bifuncional, o una de sus sales, enantiómeros o estereoisómeros, que tiene la estructura química: CLM-L-PTM, En donde:	Un compuesto bifuncional de estructura: CLM-L-PTM En donde: (pág. 5, párr. [0016])  (pág. 133, párr. [00423])	Compuestos bifuncionales denominados degronimeros que incluyen: Degron – enlazador – Ligando a proteína diana (pág. 6, lín. 13 a 16) (pág. 14, lín. 20 a 23) (pág. 238)
a) La PTM es una porción de unión (ABM) al receptor de andrógenos (AR) que comprende la estructura:  W¹ es arilo, opcionalmente sustituido con halo, CN Y³ es O Q es un anillo de 3 a 6 miembros con 0 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q; R^Q es C₁₋₆ alquilo Y⁴ es NR^{Y2}; R^{Y2} es H Y⁵ es C=O W² es arilo	PTM es un ligando al receptor de andrógenos, de estructura:  Fenilo sustituido con Cl y CN O Ciclobutano sustituido con 4 metilos NH C=O Fenilo (pág. 73, párr. [00213]) (pág. 133, párr. [00423])	Ligando al receptor de andrógenos, como proteína diana de estructura :  Fenilo sustituido con Cl y CN O Ciclobutano sustituido con 4 metilos NH C=O Fenilo (pág. 23, lín. 5)(Fig. 1TT)
b) L es una porción de enlace químico que une covalentemente a CLM y PTM, de estructura (A^L)_q q es un número mayor o igual a 1 cada A_L se selecciona independientemente del grupo que consiste en, un enlace, CR_{L1}R_{L2}, O, S, SO, SO₂, NR_{L3}, SO₂NR_{L3}, SONR_{L3}, CONR_{L3}, NR_{L3}CONR_{L4}, NR_{L3}SO₂NR_{L4}, CO, CR_{L1}=CR_{L2}, C≡C, SiR_{L1}R_{L2}, P(O)R_{L1}, P(O)OR_{L1}, NR_{L3}C(=NCN)NR_{L4}, NR_{L3}C(=NCN), NR_{L3}C(=CNO₂)NR_{L4}, C₃-	Grupo de enlace (L) que une a ULM y PTM de unidades estructurales A₁ a A_q q es un número mayor o igual a 1 cada A_L se selecciona independientemente del grupo que consiste en, un enlace, CR_{L1}R_{L2}, O, S, SO, SO₂, NR_{L3}, SO₂NR_{L3}, SONR_{L3}, CONR_{L3}, NR_{L3}CONR_{L4}, NR_{L3}SO₂NR_{L4}, CO, CR_{L1}=CR_{L2}, C≡C, SiR_{L1}R_{L2}, P(O)R_{L1}, P(O)OR_{L1}, NR_{L3}C(=NCN)NR_{L4}, NR_{L3}C(=NCN), NR_{L3}C(=CNO₂)NR_{L4}, C₃-	Enlazadores de estructuras: (pág. 153) 

Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

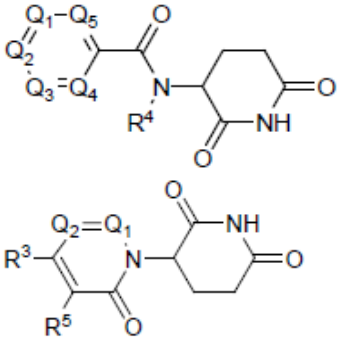
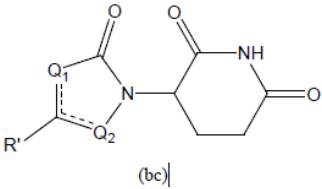
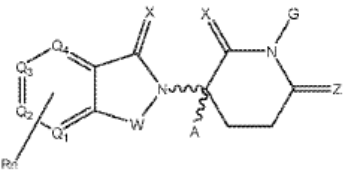
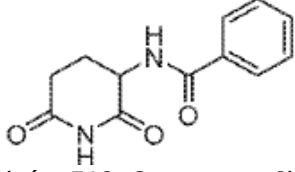
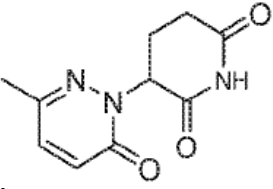
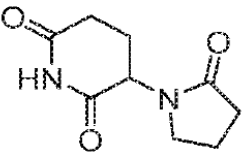
Ref. Expediente N° NC2019/0009424

11cicloalquilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, C₃₋₁₁heterociclilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, donde R_{L1} o R_{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R_{L5}; R_{L1}, R_{L2}, R_{L3}, R_{L4} y R_{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, C₁₋₈alquilo, OC₁₋₈alquilo, SC₁₋₈alquilo, NHC₁₋₈alquilo, N(C₁₋₈alquilo)₂, C₃₋₁₁cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₁heterociclilo, OC₁₋₈cicloalquilo, SC₁₋₈cicloalquilo, NHC₁₋₈cicloalquilo, N(C₁₋₈cicloalquilo)₂, N(C₁₋₈cicloalquilo) (C₁₋₈alquilo), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈alquilo, P(O)(OC₁₋₈alquilo) (C₁₋₈alquilo), P(O)(OC₁₋₈alquilo)₂, CC-C₁₋₈alquilo, CCH, CH=CH (C₁₋₈alquilo), C(C₁₋₈alquilo)=CH(C₁₋₈alquilo), C(C₁₋₈alquilo)=C(C₁₋₈alquilo)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈alquilo)₃, Si(OH)(C₁₋₈alquilo)₂, COC₁₋₈alquilo, CO₂H, halógeno, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈alquilo, SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, SONHC₁₋₈alquilo, SON(C₁₋₈alquilo)₂, CONHC₁₋₈alquilo, CON(C₁₋₈alquilo)₂, N(C₁₋₈alquilo)CONH(C₁₋₈alquilo), N(C₁₋₈alquilo) CON(C₁₋₈alquilo)₂, NHCONH(C₁₋₈alquilo), NHCON(C₁₋₈alquilo)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈alquilo) SO₂NH(C₁₋₈alquilo), N(C₁₋₈alquilo) SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, NH SO₂NH (C₁₋₈alquilo), NH SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, NH SO₂NH₂	11cicloalquilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, C₃₋₁₁heterociclilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 R_{L1} y/o grupos R_{L2}, donde R_{L1} o R_{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R_{L5}; R_{L1}, R_{L2}, R_{L3}, R_{L4} y R_{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, C₁₋₈alquilo, OC₁₋₈alquilo, SC₁₋₈alquilo, NHC₁₋₈alquilo, N(C₁₋₈alquilo)₂, C₃₋₁₁cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₁₁heterociclilo, OC₁₋₈cicloalquilo, SC₁₋₈cicloalquilo, NHC₁₋₈cicloalquilo, N(C₁₋₈cicloalquilo)₂, N(C₁₋₈cicloalquilo) (C₁₋₈alquilo), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈alquilo, P(O)(OC₁₋₈alquilo) (C₁₋₈alquilo), P(O)(OC₁₋₈alquilo)₂, CC-C₁₋₈alquilo, CCH, CH=CH (C₁₋₈alquilo), C(C₁₋₈alquilo)=CH(C₁₋₈alquilo), C(C₁₋₈alquilo)=C(C₁₋₈alquilo)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈alquilo)₃, Si(OH)(C₁₋₈alquilo)₂, COC₁₋₈alquilo, CO₂H, halógeno, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈alquilo, SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, SONHC₁₋₈alquilo, SON(C₁₋₈alquilo)₂, CONHC₁₋₈alquilo, CON(C₁₋₈alquilo)₂, N(C₁₋₈alquilo)CONH(C₁₋₈alquilo), N(C₁₋₈alquilo) CON(C₁₋₈alquilo)₂, NHCONH(C₁₋₈alquilo), NHCON(C₁₋₈alquilo)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈alquilo) SO₂NH(C₁₋₈alquilo), N(C₁₋₈alquilo) SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, NH SO₂NH (C₁₋₈alquilo), NH SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, NH SO₂NH₂ (pág. 33, párr. [0085][0086])	
---	--	--



Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

c) La CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblón y que tiene estructura química seleccionada del grupo:  (p')  (bc) Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ es C o N, sustituido con R' que se selecciona de H, halógeno, C(=O) OR², alquilo y fenilo; R² H R⁴ es H o alquilo R³ y R⁵ están ausentes o son H	c) La CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:  Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ es C, sustituido con R' que se selecciona de H, alquilo, arilo; W es CH₂, NH; X y Z son O; G es H (pág. 17)	Degron es una porción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de estructura:  (pág. 513, Compuesto 2)  (pág. 530, Compuesto 148)  (pág. 532, Compuesto 174) C o N H
--	---	---

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos bifuncionales o compuestos PROTAC de estructura CLM-L-PTM, en donde CLM es un grupo químico de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblón (CLM) (pág. 17), (L) es un enlazador (pág. 33, párr. [0085][0086]), y (PTM) es un grupo que se une a una proteína diana, tal como un receptor de andrógenos (pág. 73, párr. [00213]) (pág. 133, párr. [00423]) para su degradación o inhibición (pág. 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto bifuncional divulgado de D1 consiste en que la estructura química del grupo CLM de la solicitud comprende un anillo monocíclico en lugar de un sistema bicíclico.

No se evidencia un efecto asociado al incluir en la estructura química del grupo CLM un anillo monocíclico, dado que los compuestos de D1 ya degradaban más del 50% de los receptores de andrógenos en una concentración de 1 µM (pág. 165, Tabla. 1, compuesto 11). Además, la solicitud solo evidencia compuestos en donde W¹ es benceno sustituido con Cl o CN, Y³ es O, Q es ciclobutano o ciclohexano, R^Q es metilo con R^Q de 0 a 4, Y⁴ es NR^{Y2}, R^{Y2} es H, Y⁵ es C=O y W² es piridina, benceno o piridazina; con enlazadores (L) de piperazina sustituida con OC₁₋₈alquilo o de piperidin4-ilmetilpiperazina y piperidin4-iletipiperazina; y con (CLM) de estructuras (r), (p') o (bc) con Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ sustituido con R' que se selecciona de H, F, C(=O) OR², metilo y fenilo, con R² como H, R⁴ como H o metilo, y en donde R³ y R⁵ están ausentes o son H; dentro de los cuales no se encuentran los múltiples sustituyentes reclamados en la solicitud, en consecuencia, no

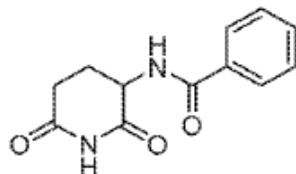
Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

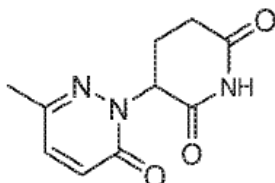
es posible demostrar que compuestos con estructuras diferentes a las previamente mencionadas evidencien algún tipo de efecto técnico.

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?

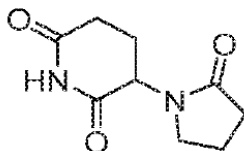
Sin embargo, el incluir en la estructura química del grupo CLM un anillo monocíclico para obtener el compuesto bifuncional, ya está divulgado en el documento D4, que se refiere a compuestos bifuncionales denominados degronimeros, que incluyen un grupo de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblón (degron) unido a una proteína diana (receptor de andrógenos) (pág. 23, lín. 5)(Fig. 1TT) a través de un enlazador, para la degradación de dicha proteína (pág. 14, lín. 20 a 24). El grupo de unión a la ligasa de ubiquitina E3 comprende los anillos monocíclicos de estructuras:



(pág. 513, Compuesto 2)



(pág. 530, Compuesto 148)



(pág. 532, Compuesto 174)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en la estructura química del grupo CLM un anillo monocíclico de los grupos degron del documento D4 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos bifuncionales con excipientes farmacéuticamente aceptables (pág. 76, párr. [00231])

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17, 21 a 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

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	WO2016197032	1 a 17, 21 a 23	Nivel Inventivo
D4	WO2017197051	1 a 17, 21 a 23	Nivel inventivo

10.Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones de claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“La memoria descriptiva proporciona un amplio respaldo de modo que el experto en la materia determinará e identificará fácilmente los compuestos abarcados por las reivindicaciones. Por ejemplo, la memoria descriptiva proporciona muchos ejemplos de fracciones de unión a cereblon (CLM), enlazadores y enlazantes de proteínas diana que pueden combinarse para formar los compuestos reclamados. Además, la especificación proporciona numerosos ejemplos prácticos de compuestos abarcados por las reivindicaciones. Dadas las sólidas enseñanzas de la memoria descriptiva, la persona del oficio imaginará, fabricará y usará fácilmente los compuestos abarcados por las reivindicaciones sin una experimentación indebida. En la medida en que se requiera alguna experimentación, no sería más de lo que es rutinario y esperado en el campo del arte, pero no sería indebida.”*

Al respecto, esta Oficina no le asiste la razón al solicitante en su argumento según el cual la solicitud proporciona numerosos ejemplos prácticos de compuestos abarcados por las reivindicaciones, ya que la descripción únicamente ilustra los compuestos PROTAC 27 a 30, 33, 39 a 63, 66 a 70 y 75 a 82 como degradadores del receptor de andrógenos, en los cuales W¹ es benceno sustituido con Cl o CN, Y³ es O, Q es ciclobutano o ciclohexano, R^Q es metilo con R^Q de 0 a 4, Y⁴ es NR^{Y2}, R^{Y2} es H, Y⁵ es C=O y W² es piridina, benceno o piridazina, lo que no incluye las múltiples opciones de los sustituyentes reclamados en cada definición. Además, se observa que la fórmula (A^L)_q solo incluye enlazadores de piperazina sustituida con OC₁₋₈alquilo, o enlazadores de piperidin4-ilmetilpiperazina y piperidin4-iletilpiperazina; y que los CLM únicamente incluyen las estructuras (r), (p') o (bc) con Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ sustituido con R' que se selecciona de H, F, C(=O) OR², metilo y fenilo, con R² como H, R⁴ como H o metilo, y en donde R³ y R⁵ están ausentes o son H.

Con base en lo previamente descrito, se aclara que el capítulo reivindicatorio aún comprende un elevado número de compuestos con estructuras químicas que no se encuentran debidamente soportadas y probadas en la solicitud, por lo tanto, se sugiere restringir a una razonable generalización de grupos PTM, CLM y enlazadores que hayan sido probados como degradadores del receptor de andrógenos, es decir que se encuentren debidamente sustentados.

Argumentos respecto a la determinación del Estado de la Técnica

El solicitante afirma que *“Los documentos D2 y D3 son posteriores a la fecha de presentación de la solicitud internacional correspondiente al 31 de enero de 2018, y posteriores a la prioridad reclamada. Téngase en cuenta que las anteriores reivindicaciones 15, 16 y 18 se presentaron dentro del cuerpo de la solicitud PCT.*



Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

El examinador se equivoca al establecer la fecha de presentación como 28 de octubre de 2019. La fecha de presentación de la presente solicitud es el 31 de enero de 2018 debido a que es una solicitud PCT, y pedimos amablemente que se aplique la normatividad de la solicitud PCT para establecer la fecha de presentación.”

Con relación a lo anterior, esta Oficina asiste la razón al solicitante en que la fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de enero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación internacional. Es oportuno mencionar que en el Oficio No. 16083 del 15 de octubre de 2021 se escogió la fecha equivocada para la búsqueda del estado de la técnica, por lo tanto, en el presente examen, el 31 de enero de 2018 es la fecha para determinar el estado de la técnica ya que la fórmula general de la PTM que es una porción de unión al receptor de andrógenos (ABM-b) no se nombra en la solicitud sobre la cual se reivindica prioridad.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante reitera que “Con respecto a los rechazos de actividad inventiva que involucran a D2 y D3, como se mencionó anteriormente, D2 y D3 no son estado de la técnica. Por lo tanto, estos rechazos deben ser retirados.”

Esta Oficina, coincide con el solicitante respecto a que D2 y D3 no son estado de la técnica, por lo tanto, en el presente oficio estos no se tuvieron en cuenta para la realización del examen de nivel inventivo.

El solicitante manifiesta que “Por todo lo anterior se concluye que las reivindicaciones independientes en cuestión poseen características que no se dan a conocer de manera obvia para una persona versada en la materia por el documento D1 (donde los documentos D2 o D3 no son divulgaciones que puedan afectar la novedad o nivel inventivo de la solicitud), por ende, la presente invención debe ser considerada como novedosa y con nivel inventivo sobre el estado de la técnica presentado por el Examinador”

Respecto al argumento previo, esta Oficina aclara que aunque D2 y D3 no son documentos adecuados para tener en cuenta como estado de la técnica, D1 si sugiere la invención de la presente solicitud, dado que divulga compuestos bifuncionales que comprenden la estructura CLM-L-PTM dirigidos a la degradación del receptor de andrógenos, tal como se reclama en la presente solicitud. Además, tras realizar una nueva búsqueda, se encontró a D4 como documento relevante para el análisis del nivel inventivo, comoquiera que enseña igualmente compuestos bifuncionales en donde la estructura del grupo Degron es la misma a la del grupo CLM de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo previamente descrito, esta Oficina considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo, en vista de los documentos D1 y D4.

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



Oficio N° **8414** de **3 de junio de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

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° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2019/0009424				1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/016315				31 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
31/01/2018									x		
Solicitante											
INC. ARVINAS OPERATIONS											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	18 a 20, 24 a 30 y 32	Art. 15	-	Art. 20	18 a 20, 24 a 29, 31 y 32	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 17, 21 a 23							
Palabras clave utilizadas				Bifunctional compounds OR PROTAC Ubiquitin ligase Cereblon OR Degron Proteolysis Androgen receptor Estructuras CLM (r, p', bc) Estructuras PTM (PROTAC 27, 29, 48 a 63, 67 a 70)							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07D 401/04, A61K 31/454, A61K 31/4725, A61P 35/00					
				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/CNIPA	US2016243247	25/08/2016	-	-				A			
ISA/EPO/CNIPA	WO2016197032	08/12/2016	1 a 17, 21 a 23	(pág. 5, párr. [0016]) (pág. 17) (pág. 33, párr. [0085] [0086]) (pág. 73, párr. [00213]) (pág. 133, párr. [00423]) (pág. 165, Tabla. 1, compuesto 11)				Y			
ISA/CNIPA	WO2017011371	19/01/2017	-	-				A			
ISA	WO2013106643	18/07/2013	-	-				A			
	WO2011008260	20/01/2011	-	-				A			
USPTO	US2015291562	15/10/2015	-	-				A			
USPTO/EPO/STNext	WO2017197051	16/11/2017	1 a 17, 21 a 23	(pág. 6, lín. 13 a 16) (pág. 14, lín. 20 a 23) (pág. 23, lín. 5)(Fig. 1TT) (pág. 153) (pág. 238) (pág. 513, Compuesto 2) (pág. 530, Compuesto 148) (pág. 532, Compuesto 174)				Y			
USPTO	US9938264	10/04/2018	-	-				A			
EPO/CNIPA	WO2015160845	22/10/2015	-	-				A			

Oficio N° 8414 de 3 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009424

EPO/JPO/CNIPA	WO2017007612	12/01/2017	-	-	A
EPO	US2016243247	25/08/2016	-	-	A
EPO/CNIPA	WO2016118666	28/07/2016	-	-	A
	WO2017011590	19/01/2017	-	-	A
	EP2985285	17/02/2016	-	-	A
	WO2016169989	27/10/2016	-	-	A
	WO2016097071	23/06/2016	-	-	A
EPO	WO2017161119	21/09/2017	-	-	A
JPO	JP2010515771	13/05/2010	-	-	A
	WO2005007141	27/01/2005	-	-	A
	JP2002523455	30/02/2002	-	-	A
STNext	DE2460304	01/07/1976	-	-	A
STNext/JPO	WO2003097052	27/11/2003	-	-	A
STNext	WO2016105518	30/06/2016	-	-	A
	WO2017024319	09/02/2017	-	-	A
	WO2017176957	12/10/2017	-	-	A
Patbase	US2017037004	09/02/2017	-	-	A
	US2015291562	15/10/2015	-	-	A
	US20170008904	12/01/2017			
	WO2017185036	26/10/2017	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Lu, J., Qian, Y., Altieri, M., Dong, H., Wang, J., Raina, K., ... Crews, C. M. (2015). Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4. <i>Chemistry & Biology</i> , 22(6), 755–763.			
		Y. Maximov, P., M. Lee, T., & Craig Jordan, V. (2013). The Discovery and Development of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for Clinical Practice. <i>Current Clinical Pharmacology</i> , 8(2), 135–155.			
		Toure, M., & Crews, C. M. (2016). Small-Molecule PROTACS: New Approaches to Protein Degradation. <i>Angewandte Chemie International Edition</i> , 55(6), 1966–1973.			
(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: 26/05/2022					