

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Señor(a)
KEZAR LIFE SCIENCES

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“PROCESO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y SUS PRECURSORES”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/039975

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de junio de 2017.

PRIORIDAD: 29/06/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/356,178.

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:

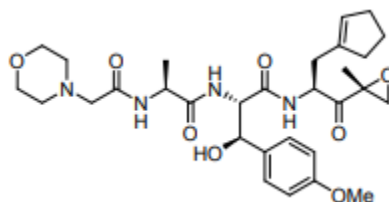
1. Objeto de la invención

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 70 del radicado N° NC2019/0000866 del 29 de enero de 2019.

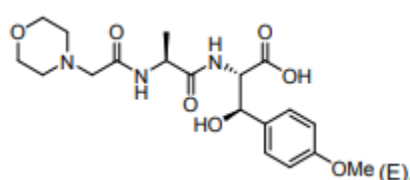
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una síntesis a gran escala de inhibidores de inmunoproteasomas de tripéptidos epoxi, como (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida, y sus precursores, para el desarrollo comercial.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula G



Que comprende:

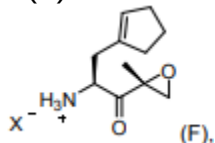
- a) Mezclar una base de amina terciaria y una suspensión de:
 - i) Del compuesto de fórmula E



Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

ii) Con un compuesto de fórmula (F)



b) Mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar el compuesto G; donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a - 20 a 25 °C.

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1, 21, 27, 38, 41, 43, 61 no son concisas porque los términos “una base de amina terciaria”, “un solvente aprótico”, “un agente de acoplamiento”, “X- es un contraión”, “un reductor”, “un ácido”, “X- es una base conjugada del ácido”, “solvente aprótico polar”, son términos generales, como se encuentran redactadas presentaría un sin número de posibilidad de métodos de preparación del compuesto de fórmula G, se recomienda limitar el alcance de la materia reclamada a una razonable generalización a partir de los compuestos o materiales que se usaron para la síntesis del compuesto de fórmula G. Los ejemplos del capítulo reivindicatorio muestran que X es un grupo tosilato, la base de amina terciaria es DIPEA, el solvente aprótico es diclorometano o acetonitrilo para la síntesis del compuesto D y el agente de acoplamiento es HATU o EDC, el reductor es Pd/C, el ácido es ácido p-toluensulfónico, X es naftalensulfonato, el solvente aprótico polar es metil ter-butil éter (MBTE).

Los términos “durante hasta” y “con uno o más” de las reivindicaciones 18, 19, 20, 24 y 60 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término o rango concreto.

Las reivindicaciones 14 a 16 y 54 no encuentra sustento en el capítulo descriptivo, nada en la descripción sustenta un método de síntesis del compuesto de formula G que comprenda el uso de un aditivo de acoplamiento o un método de síntesis del compuesto de fórmula D que comprenda un aditivo de acoplamiento los ejemplos de las páginas XX muestran que el único reactivo que se uso es HATU o EDC

El capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de sustento en la descripción puesto que presenta una generalización de compuestos para preparar el compuesto de fórmula G que no encuentra sustento técnico en la divulgación inicial. Se llama la atención del solicitante frente a que en los ejemplos del capítulo descriptivo no se encuentra el uso de un aditivo de acoplamiento como benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones o N-hidroxisuccinimida (“HOSu”), N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida (“HONB”), 1-hidroxibenzotriazol (“HOBt”), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol (“Cl-HOBt”), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (“HOAt”), y sus combinaciones. Se le recomienda al solicitante que limite el alcance de la materia reclamada a una razonable generalización a partir de los compuestos o precursores que se usaron en la síntesis del compuesto de interés.

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



Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es el método para preparar el compuesto de fórmula G, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2014152134 (todo el documento).

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

Grupo inventivo 1: Método de preparación de los compuestos G, E y el cristal del compuesto E (reivindicaciones 1-26 y 69).

Grupo inventivo 2: Método preparación del compuesto F y su cristal (reivindicaciones 27-42 y 70).

Grupo inventivo 3: Método de preparación de los compuestos D, B y el cristal del compuesto B (reivindicaciones 43-68).

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

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

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

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de junio de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014152134	"Tripeptide epoxy ketone protease inhibitors"	25 de septiembre de 2014
D2	Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

El documento D1¹ divulga métodos para la fabricación o elaboración de compuesto (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propan amida, útiles como inhibidores de inmunoproteasomas de tripéptidos epoxi (todo el documento).

El documento D2² divulga el fenómeno de polimorfismo y cristalización que pueden sufrir diferentes sustancias y que hace que cambien sus propiedades fisicoquímicas, además, da a conocer diversas técnicas que permiten la obtención de polimorfos y las metodologías que permiten su caracterización (Págs. 1 a 4, tab. 2; 15 a 19 y 318 a 430).

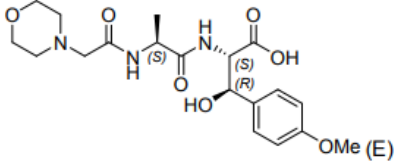
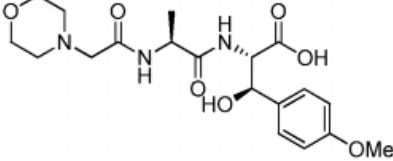
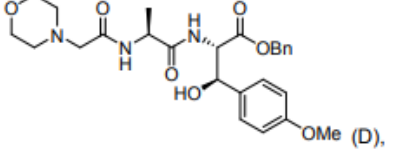
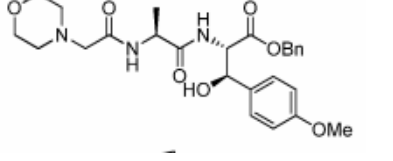
5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

Grupo inventivo 1

La reivindicación 21 consiste en: “El método (...)” (Radicado N° NC2019/0000866 del 29 de enero de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
El método para preparar el compuesto E:  caracterizado porque comprende:	Un método de preparación del compuesto C-1022  caracterizado porque comprende: (pág. 134, ej. 11)
Mezclar un reductor y (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de bencilo (compuesto “D”)  de “D”)	Mezclar (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de bencilo  con H2, Pd/C y THF (pág. 134, ej. 11)
Filtrar el compuesto E	Filtrar el compuesto que corresponde a un sólido incoloro. (pág. 135, ej. 11, párr. [00326])

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método para preparar el compuesto E de la reivindicación 21 habrían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/2d/92/ca/35b09fe139e06f/WO2014152134A1.pdf>

²<http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Adicionalmente, D1 menciona que el método proporciona un sólido incoloro (pág. 135, párr. [00326])

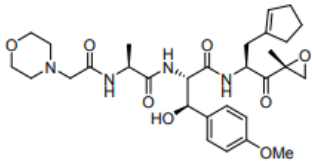
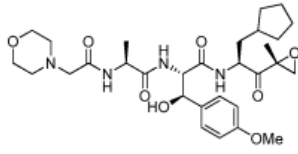
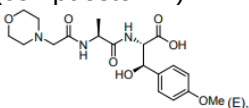
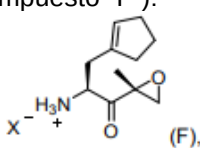
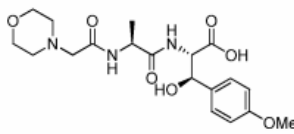
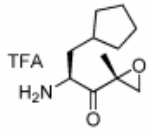
Las reivindicaciones dependientes 22 a 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Grupo inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en: “Un método de preparación (...)” (Radicado N° NC2019/0000866 del 29 de enero de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un método de preparación de (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida (compuesto “G”) 	Un método de preparación del compuesto C-1022 
caracterizado porque comprende: a) Mezclar una base de amina terciaria y una suspensión de: i) ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto “E”):  ii) sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto “F”):  Donde, X es un contraión; en un solvente aprótico para formar una mezcla y;	Mezclar DIEA (N,N-Diisopropiletilamina) con  Con  (pág. 137 y 138, ej. 12)
b) Mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa a) para formar el compuesto G; donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a -20 a 25°C	Mezclar HATU a la mezcla anterior, para formar el compuesto C-1022; donde la temperatura de mezclado se mantiene a 0°C. (pág. 137 y 138, ej. 12).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un proceso para preparar el compuesto (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopentil-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida útil como inhibidor de inmunoproteasoma de tripéptido epoxi (pág. 137 y 138, ej. 12).

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

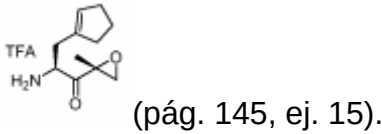
Ref. Expediente N° NC2019/0000866

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D1 consiste en que el compuesto preparado en su grupo ciclopentilo tiene un doble enlace, por ende el método comprende hacer reaccionar un compuesto insaturado en el grupo ciclopentilo.

No se observa un efecto asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar un método alternativo?

No obstante, incluir la sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio) en un método de preparación de compuestos similares al de fórmula G, ya se había divulgado en el mismo documento 1, donde se menciona el compuesto de fórmula:



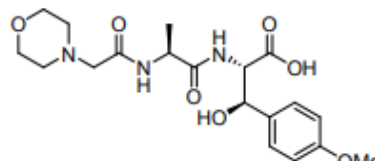
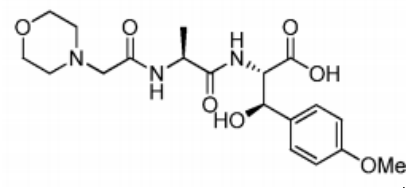
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el compuesto (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio) en el proceso de preparación del compuesto de fórmula G, según lo muestra el documento 1, con la expectativa de tener un método alternativo y de esta manera llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el solvente aprótico es dimetilformamida, el reactivo de uronio se selecciona de HATU (pág. 137 y 138, ej. 12).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al sistema para tratar semillas in situ de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

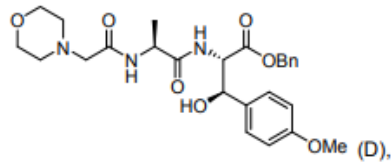
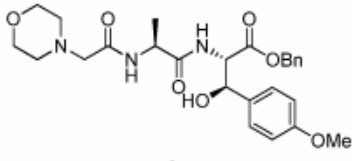
La reivindicación 26 consiste en: “El método (...)” (Radicado N° NC2019/0000866 del 29 de enero de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
El método para preparar el compuesto E	Un método de preparación del compuesto	
 caracterizado porque comprende:	 caracterizado porque comprende: (pág. 134, ej. 11)	-----

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Mezclar un reductor y (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido) propanamido) propanoato de bencilo (compuesto “D”) 	Mezclar el compuesto de fórmula  con H2, Pd/C y THF (pág. 134, ej. 11)	-----
Filtrar el compuesto E	Filtrar el compuesto que corresponde a un sólido incoloro. (pág. 135, ej. 11, párr. [00326])	-----
Y cristalizar el compuesto E con THF y agua	-----	Métodos de recristalización (todo el documento).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 26 porque divulga un proceso para preparar el compuesto de fórmula E (pág. 138, párr. [00345]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D1 consiste en que el método comprende la etapa de cristalizar el compuesto E con tetrahidrofurano y agua.

No se observa un efecto asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo muestra el documento 2, que divulga particularmente que muchos sólidos pueden exhibir polimorfismo y que una práctica común para formar cristales es a través del uso de solventes (pág. 15).

Esto sumado a que desde el documento 1 se había planteado que los compuestos para preparar el compuesto de fórmula G podrían estar en formas cristalinas (pág. 4, párr. [0013]), esta divulgación hace que el método de la reivindicación 26 sea obvia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de recristalización del documento 2 en el método de preparación de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 26. Por lo cual se considera obvia.

Téngase en cuenta, además, que la solicitud no presentó estudios que demuestren algún efecto técnico inesperado o sorprendente que explique una mejora o un salto cualitativo en la técnica. Por lo cual la materia de la reivindicación 26 no se considera inventiva.

La reivindicación dependiente 69 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y nivel inventivo

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014152134	21 a 25	Novedad
		1 a 20, 26 y 69	Nivel Inventivo
D2	Harry G. Brittain	26 y 69	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° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0000866		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/039975		29/06/2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29/06/2016				X					
Solicitante									
KEZAR LIFE SCIENCES									
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 26 y 69
Palabras clave utilizadas	“Tripeptide epoxy ketone protease inhibitors” AND compound AND synthesis. Estructura del compuesto G AND synthesis.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 295/15, C07D 303/12, C07D 303/46, C07C 69/612
	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⁾
Espacenet	WO2014152134	24/09/2014	1 a 26 y 69	Todo el documento	X Y
Science Direct	Harry G ⁽¹⁾	2009	26 y 69	Todo el documento	Y
STN	CN10152537	09/09/2009	-	-	A
Patbase	CN104710507	17/06/2015	-	-	A
Googlepatent	ES2578905	09/04/2009	-	-	A
Googlepatent	Christian A. G. N. ⁽²⁾	2005	-	-	A

⁽¹⁾ Harry G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA.

⁽²⁾ Christian A. G. N. M and Virginie F. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* 740. Pp 10827 a 10852.

⁽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.	“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.

Oficio N° 9538 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (11/06/2021)
Examinador: Nini Johana Scarpeta Romero