

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

Señores
GILEAD SCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “INHIBIDORES PD-1/PD-L1”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/017721
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de febrero de 2019.
PRIORIDAD: 13/02/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/630,187
8/03/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/640,534
19/04/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/763,116
17/10/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/747,029

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:

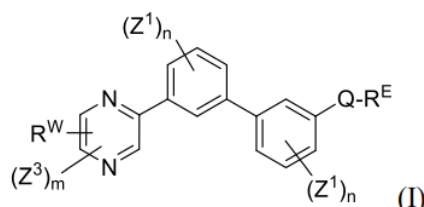
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 11 de febrero de 2021 bajo el número NC2021/0001668, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de suministrar compuestos de moléculas pequeñas que tienen actividad como inhibidores de PD-1, PD-L1, la interacción PD-1/PD-L1 o inmunomoduladores, que son útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer, VIH, VHC o VHB.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I):



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 11 de febrero de 2021.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

4.1. Reivindicaciones

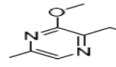
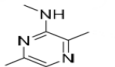
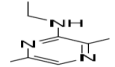
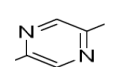
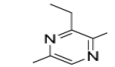
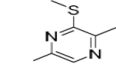
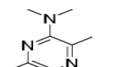
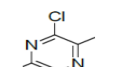
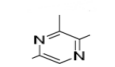
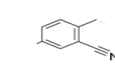
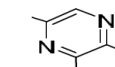
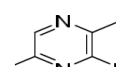
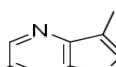
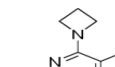
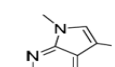
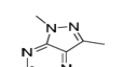
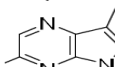
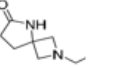
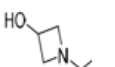
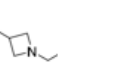
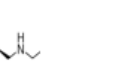
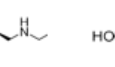
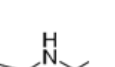
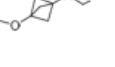
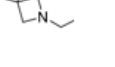
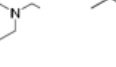
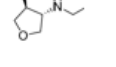
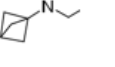
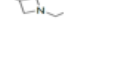
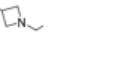
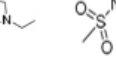
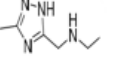
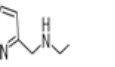
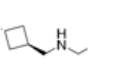
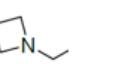
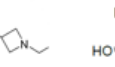
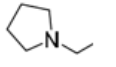
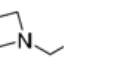
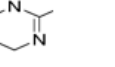
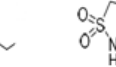
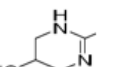
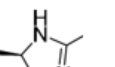
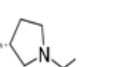
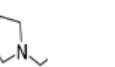
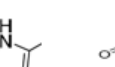
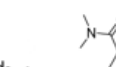
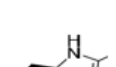
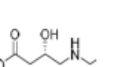
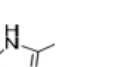
Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina sugiere que, considerando que la reivindicación 1 menciona una sola fórmula básica de la cual se derivan los compuestos de las demás reivindicaciones, se presenten las debidas dependencias.

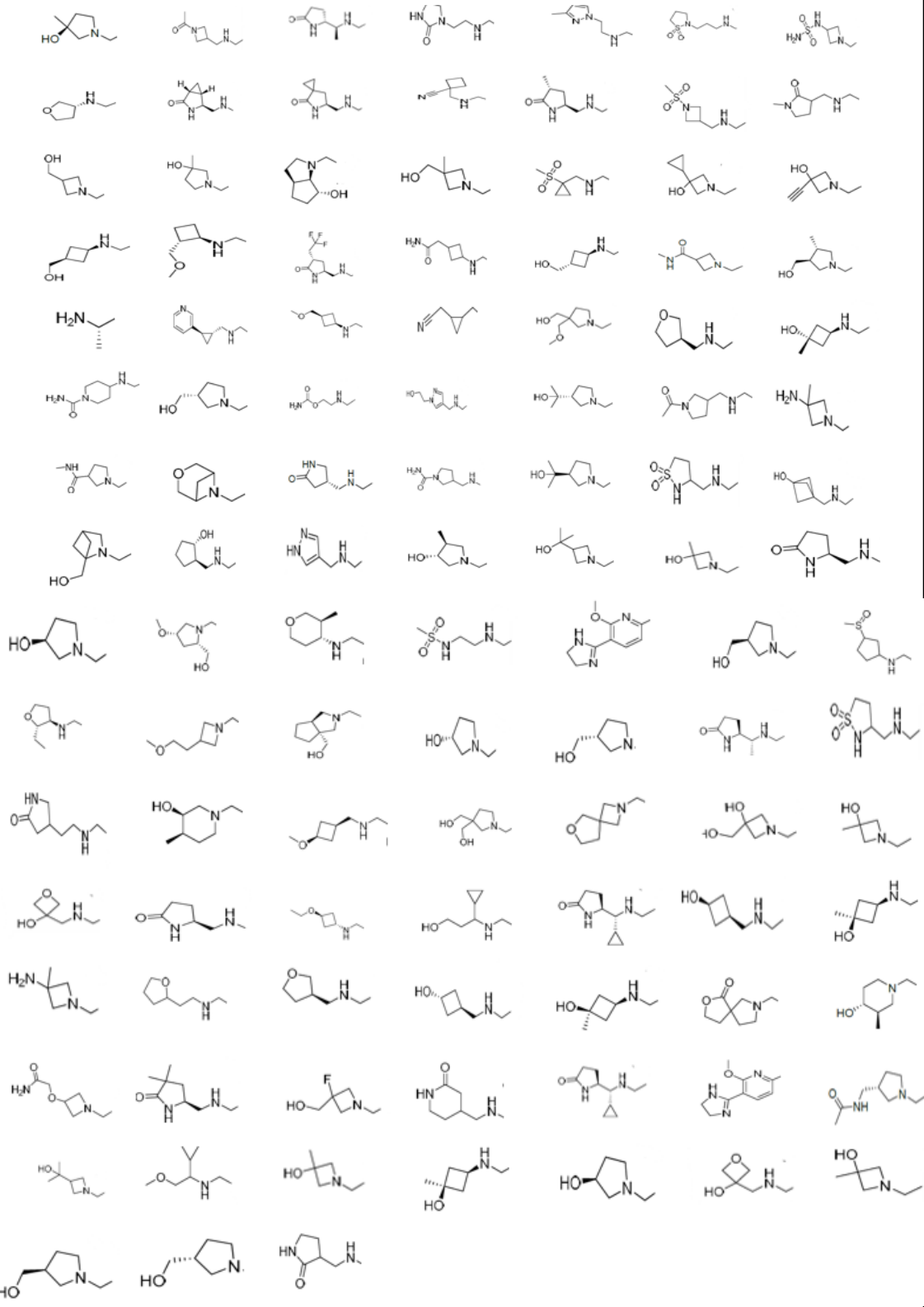
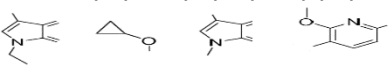
Las reivindicaciones 1 a 12 no son concisas porque las definiciones Q, R^E, R^W, Z¹, Z³, n y m comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección; se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado de acuerdo con lo enseñado en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1. Ejemplos de los radicales soportados

Radical	Soporte de los ejemplos presentados					
Q						
						
						
R ^E , R ^W						
						
						
						
						
						
						
						
						

Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

	
Z ¹	F, Cl, Br
Z ³	(-CH ₂ CH ₃), (-CH ₃), (-N(CH ₃) ₂), (-NHCH ₂ CH ₃), (-NHCH ₃), (-OCH ₃), (-SCH ₃), Cl, 



Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

m	0, 1
n	1, 2

La reivindicación 13 hace referencia a la descripción, según la expresión “*Un compuesto seleccionado de la Tabla 1*”. Se sugiere eliminar la referencia a la tabla.

En las reivindicaciones 1, 2, 19 y 20, el término: “*al menos*”, es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

La expresión: “*opcionalmente*” (Reivindicaciones 1, 2, 8, 9), precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión. Se sugiere presentar una reivindicación independiente que incluya las características técnicas esenciales que definan completa y claramente el objeto de la invención y las reivindicaciones dependientes como modalidades preferidas.

Las reivindicaciones 20 y 21 son una generalización sin sustento en la descripción, nada en la descripción sustenta una composición que comprenda “*además al menos un agente o terapia anticáncer adicional seleccionado de (...)*”, se llama la atención del solicitante en cuanto a que las modalidades preferidas no incluyen ejemplos en donde se evalúen los compuestos de Fórmula I con un componente adicional. Se sugiere eliminarlas.

Se sugiere corregir el error tipográfico “*dode*” en la reivindicación 1.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de febrero de 2018, 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:

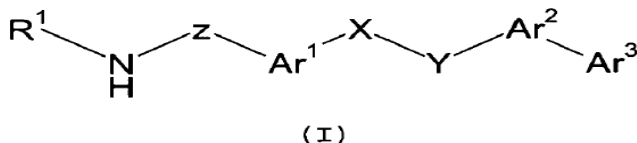
Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP3190103	“Inhibitors of the PD-1/PD-L1 protein/protein interaction”	12 de julio de 2017
D2	García, J. et al. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>	“Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor”	27 junio de 2016



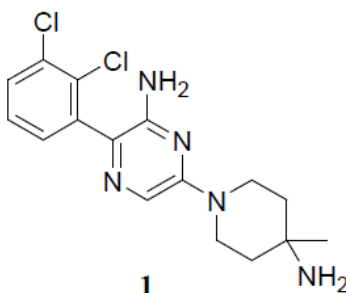
Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

D1¹ divulga compuestos de fórmula (I) que son útiles como inhibidores de la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1 (Resumen).



D2² divulga un compuesto 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina (SHP099, 1), un potente y eficaz inhibidor de SHP2, selectivo, biodisponible por vía oral. SHP2 juega un papel importante en la vía de muerte celular programada (PD-1/PD-L1) (Resumen).



6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0001668 del 11 de febrero de 2021) refiere a: “Un compuesto de Fórmula (I): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

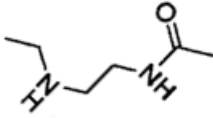
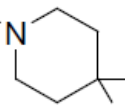
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Compuesto de Fórmula I (I)	Compuesto de Fórmula I $R^1 - \text{NH} - Z - \text{Ar}^1 - X - Y - \text{Ar}^2 - \text{Ar}^3$ (I) (Reivindicación 1)	Compuesto de Fórmula 1 1 (Pág. 2, Compuesto 1)

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20170712&CC=EP&NR=3190103A1&KC=A1



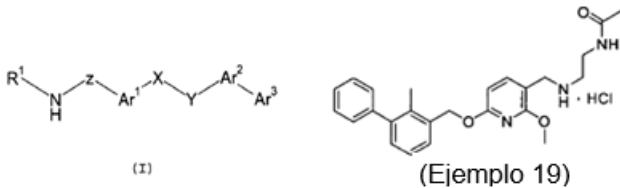
Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

	(Ejemplo 19)	
n es 0.1, 2, 3, 4	1	2
	(Ejemplo 19)	(Pág. 2, Compuesto 1)
Z ¹ es halo, -OR ^a , -NO ₂ , -CN, -NR ^a R ^b , -N ₃ , -S(O)2R ^a , alquilo-C ₁₋₆ , entre otros.	(CH ₃)	Cl
	(Ejemplo 19)	(Pág. 2, Compuesto 1)
Q es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo	Ar ³ sustituido por R ³ que es heterocicloalquil	_____
	(Reivindicación 1)	
m es 0, 1 o 2;	1	2
	(Ejemplo 19)	(Pág. 2, Compuesto 1)
Z ³ halo, oxo, -OR ^a , SR ^a , N ₃ , NO ₂ , -CN, entre otros	CH ₃ O-	-NH ₂
	(Ejemplo 19)	(Pág. 2, Compuesto 1)
R ^E y R ^W -NR ¹ R ² , -alquilo C ₁₋₆ NR ¹ R ²		
	(Ejemplo 19)	(Pág. 2, Compuesto 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de Fórmula I, donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, Ar¹ es un grupo arilo, heteroarilo, entre otros, Ar² es un grupo fenileno o un grupo heteroarileno Ar³ es un grupo fenileno o un grupo heteroarileno que tiene 5 o 6 átomos en el anillo; Ar³ puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos R³; X y Y son un enlace de O, SNH o CH₂ entre otros, z es un enlace o un alquilenos C₁₋₆, R³ puede ser un grupo heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados de O, S, N y C; o dos grupos R₃ juntos forman parte de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados de O, S, N y C, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y 1, 2 , 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; en una modalidad preferida el compuesto de Fórmula 1 es clorhidrato de N-{2-[(2-metoxi-6-[(2-metil-3-fenilfenil)metoxi]piridin-3-il)metil]amino]etil}acetamida (Ejemplo 19).

Los compuestos de Fórmula I son útiles como inhibidores de la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1 (Párr. 0001).



La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en un enlace directo entre el fenilo y el anillo de pirazina.

²García, J. et al. (2016). Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(17), pp 7773–7782
Recuperado de <https://www.osti.gov/pages/servlets/purl/1404987>



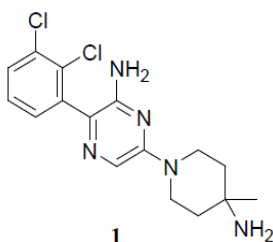
Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

No hay evidencia de que el incluir específicamente un enlace directo entre el fenilo y el anillo de pirazina proporcione un producto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que compuestos con alta respuesta tumoral, rápidos y eficientes para producir, que penetran el tejido tumoral y tienen tiempos de vida media favorables para poder reaccionar adecuadamente a los efectos secundarios adversos inmunológicos inducidos por fármacos ya había sido previsto en dicho documento (Párr. 0005).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto divulgado en D1 para proporcionar un producto alternativo?

Sin embargo, el incluir un enlace directo entre el fenilo y el anillo de pirazina, ya está divulgado en D2 que se refiere a un compuesto derivado de pirazina de fórmula 1, que es un inhibidor de SHP2 potente, selectivo, altamente soluble, biodisponible por vía oral y eficaz que exhibe inhibición de la vía dependiente de la dosis y actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto (Pág. 15). SHP2 también puede participar en la vía de muerte celular programada (PD-1/PD-L1) y contribuir a evasión inmune. El eje de señalización PD-1/SHP2/STAT1/T-bet media los efectos supresores de PD-1 en la inmunidad Th1 en sitios tumorales. Por lo tanto, la inhibición de PD-1 o SHP2 debe ser suficiente para restaurar la inmunidad Th1 robusta y la activación de las células T, revirtiendo la inmunosupresión en el microambiente tumoral (Pág. 4).



En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un enlace directo entre el fenilo y el anillo de pirazina de D2 en el producto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

De igual manera, se señala que la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable, reclamada en las reivindicaciones 19 a 21 no tiene nivel inventivo, porque los compuestos de fórmula (I) que las caracterizan, están sugeridos en el estado de la técnica (D1, Reivindicación 1, 13, Ejemplo 19); (D2, Pág. 2, 15, 34) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
------	-----------	----------------------------	----------------------



Oficio N° **18558** de **16 de noviembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

D1	EP3190103	1 a 21	Nivel inventivo
D2	Fortanet, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry	1 a 21	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° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009861		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/017721		12 de febrero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
13 de febrero de 2018				X					
Solicitante									
GILEAD SCIENCES, 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 21					
Palabras clave utilizadas				Busqueda por estructura, (PD-1 or PD-L1) and (biphenyl near pyrazine) and immunomodu* and inhibitor and aminomethyl and methoxypyrazin and chlorophenyl and methoxypyrazin and methanamine)					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 405/14, A61K 31/497, C07D 403/14, C07D 241/18, C07D 241/20, C07D 487/08, C07D 487/10, C07D 491/107, C07D 519/00, 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⁾		
SIPI	NC2019/0011543	17/10/2019	-	-			A		
	NC2018/0004964	10/05/2018	-	-			A		
	NC2018/0007528	10/10/2018	-	-			A		
ISA/ EPO	US2013022629	24/01/2013	-	-			A		
	WO18026971	8/02/2018	-	-			A		
	US2015352206	10/12/2015	-	-			A		
	US2016194307	7/07/2016	-	-			A		
	Zarganes-Tzitzikas, T. et al. (1)	2016	-	-			A		
Derwent	EP3190103	12/07/2017	1 a 21	(Reivindicación 1, Párr. 001, 005, Ejemplo 19)			Y		
	US20160333013	17/11/2016	-	-			A		
	CA2984638	8/12/2016	-	-			A		
Google Académico	García, J. et al. (2)	2016	1 a 21	(Resumen, Pág. 2, 15, 34)			Y		
Patbase	WO15034820	12/03/2015	-	-			A		
	WO18013597	18/01/2018	-	-			A		
	US2013225552	29/08/2013	-	-			A		
	US2003119844	26/06/2003	-	-			A		
STNext	US20160333009	17/11/2016	-	-			A		



Oficio N° 18558 de 16 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009861

STNext	WO2015191745	17/12/2015	-	-	A
	US2017239351	24/08/2017	-	-	A
	US20170174671A1	22/06/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		(1)Zarganes-Tzitzikas, T.et al. (2016). Inhibitors of programmed cell death 1 (PD-1): a patent review (2010-2015). Expert Opinion On Therapeutic Patents, 26(9), pp 973-977. DOI: 10.1080/13543776.2016.1206527			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		(2)García, J. et al. (2016). Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor. Journal of Medicinal Chemistry, 59(17), pp 7773–7782 Recuperado de https://www.osti.gov/pages/servlets/purl/1404987			
O	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(3)Skalniak, L. et al. (2017). Small-molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 immune checkpoint alleviate the PD-L1-induced exhaustion of T-cells. Oncotarget, 8(42), pp 72167-72181. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069777/		
			(4)Zak, K. et al. (2017). Structural basis for small molecule targeting of the programmed death ligand 1 (PD-L1). Oncotarget, 7(21), pp 30324-30335. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083005/		
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (06/11/2022)					

