

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

Señores

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADO”.

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2019/100814.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de agosto de 2019.

PRIORIDAD: CN PCT/CN2018/100792 16 de agosto de 2018.

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 8 de abril de 2021 bajo el número NC2021/0004380, 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 proporcionar compuestos de anillo fusionado, que se usan para la inhibición de proteínas Ras, tales como K-Ras, H-Ras y N-Ras, así como a composiciones que comprenden estos compuestos y métodos de tratamiento mediante su administración (párr. [0002]).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) y composiciones farmacéuticas que los comprenden (párrs. [0006], [0007], [0008] y [0013]).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio conformado por 86 reivindicaciones y presentado el 8 de abril de 2021 bajo el número NC2021/0004380.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 83 a 86 no es patentable, toda vez que hacen referencia a métodos de tratamiento.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPUESTOS DERIVADOS DE ARIL/TETRAHIDROQUINAZOLIN/PIRIDIN/PROP-2-EN-1-ONA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".

5.2. 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. (...)"

La reivindicación 1 no es concisa cuando en ella se reclaman los siguientes términos: "heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilaminilalquilo, dialquilaminilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, alcoxi, dialquilaminilo, dialquilamidoalquilo o dialquilaminilalquilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros", con los cuales se pueden formar múltiples opciones de distintas sustituciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es concisa cuando reclama: "opcionalmente sustituido", sin señalar a qué tipo de sustituciones se está refiriendo. Se sugiere señalar en todas las ocasiones la cantidad de átomos y heteroátomos y el tipo y cantidad de heteroátomos que hacen parte de cada sustitución y se sugiere mencionar en todos los casos el tipo de sustitución específica a las que se refiere y que estén de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2, 3, 10, 16, 19, 24, 40, 52, 54, 56, que emplean los mismos términos que carecen de concisión o que señalan de manera general la expresión "opcionalmente sustituido". Se sugiere realizar las delimitaciones adecuadas en todo el pliego reivindicatorio.

La reivindicación 1 no es clara cuando reclama: " R^2 es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras", el cual es un resultado a alcanzar y no define los compuestos, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese

Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 73 y 79 no son claras porque hacen referencia a la descripción, según las expresiones: “los compuestos de acuerdo con la Tabla 1”, “de la Tabla 1”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción o a la tabla 1 y en su lugar señalar todos los compuestos que pretende proteger (por su estructura o nombre IUPAC).

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de agosto 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	WO2017201161	“KRAS G12C inhibitors”	23 de noviembre de 2017

El documento D1¹ divulga compuestos que inhiben K-Ras G12C. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben de forma irreversible la actividad de KRas G12C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso para las mismas (resumen).

7. 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.

7.1. Novedad

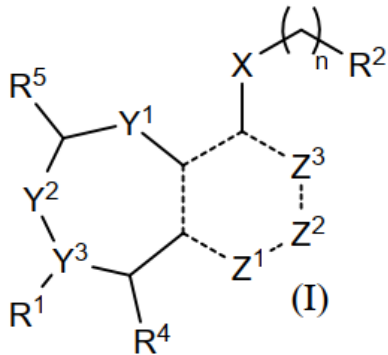
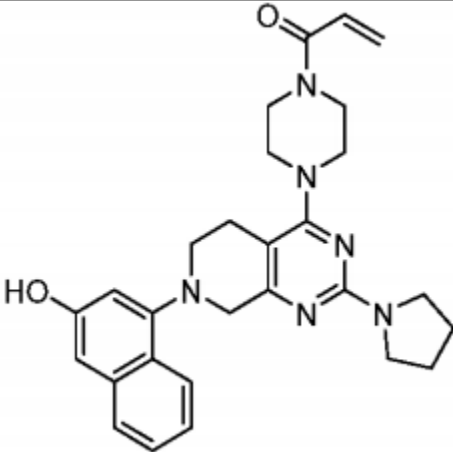
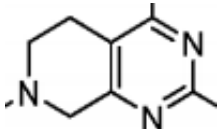
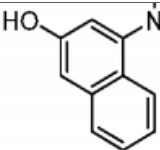
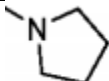
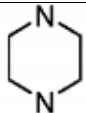
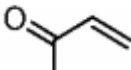
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0004380 del 8 de abril de 2021) se refiere a: “Un compuesto que tiene la Fórmula (I): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
----------------------------	----

¹https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2017201161A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20171123&DB=EPODOC&locale=es_LP

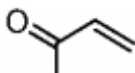
Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

	 (ejemplo 31) (ver además ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 17, 26, 30, 54, 69, 71, 113, 118, 119)
Z¹ y Z³ son N; ----- representa un enlace sencillo o un enlace doble Z² es C(R₁₀) Y¹ está ausente Y² es C(H)(R⁸), donde R⁸ es H Y³ es N	Anillo: 
R⁴ y R⁵ son H	H
R¹ es C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes tal como hidroxí.	
R¹⁰ es heterociclilo de 4 a 10 miembros	
X es heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterocicilamino de 4 a 7 miembros	
R² es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras	

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un extremo terminal con estructura del tipo



tal como se reclaman en la presente solicitud en la posición equivalente a R²
(ver ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 17, 26, 30, 31, 54, 69, 71, 113, 118, 119).

La reivindicación dependiente 2 tampoco cumple con el requisito de novedad.

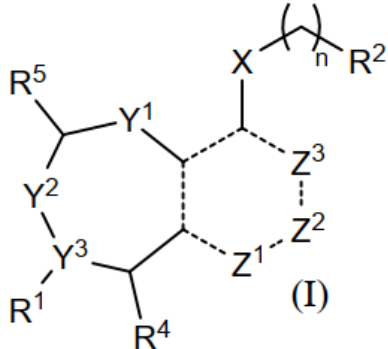
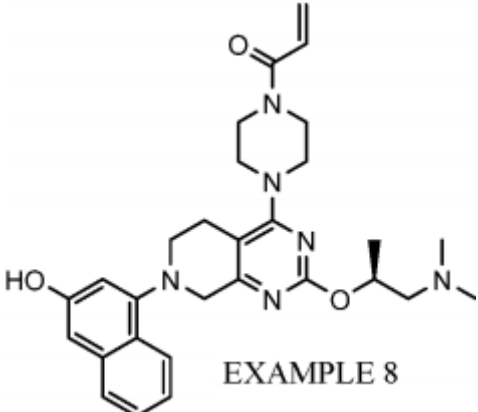
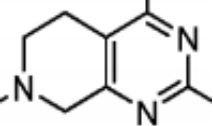
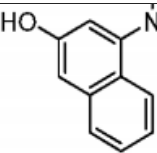
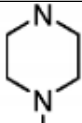
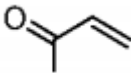
7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 3 (NC2021/0004380 del 8 de abril de 2021) se refiere a: “El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una

Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

Fórmula (III): (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
	 EXAMPLE 8 (ejemplo 8)
Z ¹ y Z ³ son N; ----- representa un enlace sencillo o un enlace doble Z ² es C(R ₁₀) Y ¹ está ausente Y ² es C(H)(R ⁸), donde R ⁸ es H Y ³ es N	Anillo: 
R ⁴ y R ⁵ son H	H 
R ¹ es C ₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes tal como hidroxí.	
R ¹⁰ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, C ₂₋₆ alquenilo, C ₁₋₆ alcoxi, C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alquilo sustituido con un sustituyente heterocíclico de 4 a 10 miembros, C ₁₋₆ alquilsulfanilo, C ₁₋₆ alquilsulfonilo, C ₁₋₆ alquiltio, C ₂₋₆ alquinilo, C ₁₋₆ alquilamino, amino, arilo, arilo sustituido con un C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ aminoalquilo, carbamoílo, C ₁₋₆ carbamoilalquilo, C ₁₋₆ carboxialquilo, ciano, C ₁₋₆ cianoalquilo, C ₃₋₇ cicloalquilo, halo, C ₁₋₆ haloalcoxi, C ₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocíclico de 4 a 10 miembros, hidroxí y oxo;	No menciona
X es heterocíclico de 4 a 7 miembros y heterocíclicilamino de 4 a 7 miembros	
R ² es una porción electrófila capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína en la posición 12 de una proteína mutante en G12C K-Ras	

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga compuestos que inhiben de forma irreversible la actividad de KRas G12C, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso para las mismas (resumen).



Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en que cuando R¹⁰ es alcoxi, no está sustituido.

No hay evidencia de que proponer un alcoxi sin sustitución alguna proporcione alguna ventaja o genere algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de los compuestos del documento D1, relacionado con la inhibición de proteínas Ras, tales como K-Ras, H-Ras y N-Ras. Al revisar los datos de actividad reportados en la descripción de la solicitud, tabla 1, no se pueden observar datos de actividad que demuestren que es superior a la reportada en el documento D1, tablas 1 y 2. Ahora bien, se le recuerda a la solicitante que las modificaciones en las sustituciones de átomos (tales como un hidrógeno en lugar de otro tipo de sustituyente sobre una fracción alcoxi), son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en los sustituyentes como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los radicales o en la posición de los sustituyentes se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de modificaciones en los átomos equivalentes que se encuentran en los sustituyentes de la estructura principal. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se proponen modificaciones estructurales que simplemente consisten en variar un sustituyente por un hidrógeno en los radicales de los compuestos conocidos, pero como se vio anteriormente, tales modificaciones no demostraron un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar estructuralmente los compuestos conocidos en el documento D1, con el fin de obtener compuestos inhibidores de proteínas Ras, tales como K-Ras, H-Ras y N-Ras alternativos?

Sin embargo, proponer un hidrógeno en lugar de otro tipo de sustitución sobre el alcoxi ya se encuentra sugerido en el documento D1, puesto que allí se revelan compuestos que inhiben de forma irreversible la actividad de KRas G12C y que son estructuralmente muy similares a los reclamados en la presente solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, con sus conocimientos en química orgánica y apoyándose en la bibliografía básica, estaría motivada a modificar las sustituciones del documento D1, de manera alternativa, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 4 a 82 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 3, aporte nivel inventivo a los compuestos reclamados, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

2 Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017201161	1 y 2 3 a 82	Novedad 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° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0003036		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2019/100814		15 de agosto de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16 de agosto de 2018				X					
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	83 a 86	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 82					
Palabras clave utilizadas				FUSED RING COMPOUNDS; INHIBITION OF RAS PROTEINS; K-RAS; H-RAS; N-RAS; COMPOSITIONS.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 403/14, C07D 487/10, C07D 295/185, A61K 31/517, 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⁾		
ESPACENET/ EPO	WO2017201161	16/08/2018	1 a 82	(resumen, reivindicaciones y ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 17, 26, 30, 31, 54, 69, 71, 113, 118, 119).			X		
	WO2018064510	05/04/2018	N/A	N/A			A		
PATBASE/ USPTO	WO2018119183	28/06/2018	N/A	N/A			A		
	EA026611	28/04/2017	N/A	N/A			A		
	WO2013117288	15/08/2013	N/A	N/A			A		
	WO2018064510	05/04/2018	N/A	N/A			A		
	US20020025968	28/02/2002	N/A	N/A			A		
	US20100048557	25/02/2010	N/A	N/A			A		
	US20190248767	15/08/2019	N/A	N/A			A,P		
US20190270743	05/09/2019	N/A	N/A			A,P			
⁽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.									



Oficio N° 4588 de 16 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0003036

Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: (13/03/2023)	

