

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

Señores
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS INHIBIDORES DE RIP1 Y MÉTODOS PARA PREPARAR Y USAR LOS MISMOS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/030473

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/666,452 3 de mayo 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:

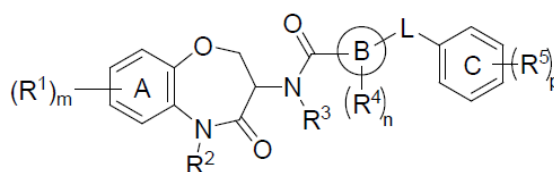
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 2 de septiembre de 2021 bajo el número NC2021/0011654, 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 inhibidores de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones relacionadas con RIP1, tales como diversas enfermedades inflamatorias.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como composiciones farmacéuticas que los comprenden con al menos un agente activo y/o no activo adicional, y los métodos de preparación de los compuestos.



Fórmula I.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 2 de septiembre de 2021 bajo el número NC2021/0011654.



Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 18 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclama el uso del compuesto o de la composición farmacéutica que lo comprende, en el cual el compuesto o la composición se pone en contacto con una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor 1 (RIP1).

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, dado que es muy general para nombrar la estructura química de los compuestos y porque hace alusión al uso de los compuestos, los cuales no se consideran patentables, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 1-BENCIL-N-[5-METIL-4-OXO-2,3-DIHIDRO-1,5-BENZOXAZEPIN-3-IL]-1,2,4-TRIAZOL-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE RIP1, LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y SUS MÉTODOS DE PREPARACIÓN".

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. (...)"

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 14 y 17 no son claras, concisas, ni están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones del anillo B, R¹ a R⁵, R^a, R^b, R^d, R^e comprenden un número muy extenso de alternativas de compuestos de estructuras químicas diversas que no se encuentran debidamente soportados en la solicitud, en consecuencia, no existe evidencia de que toda la generalidad reclamada conserve la misma actividad y resuelva el mismo problema objetivo, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

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

5.3. Descripción

Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, dado que la solicitud no evidencia el desarrollo de compuestos que comprendan todas las posibles opciones de las definiciones del anillo B, R¹ a R⁵, R^a, R^b, R^d, R^e, los cuales hacen referencia a un número muy extenso de alternativas de compuestos de estructuras químicas diversas que no se encuentran debidamente soportados en la solicitud. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Esta oficina informa que, la descripción no es clara porque no se menciona cuál es la unidad de la concentración IC₅₀ de los compuestos de las Tablas 1 (páginas 59 a 60) y 2 (página 61). Se sugiere aclarar.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de mayo 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	WO2014125444	"Heterocyclic amides as kinase inhibitors"	21 de agosto de 2014

D1¹ divulga compuestos que tienen la fórmula (I) que inhiben la quinasa RIP1, los métodos para prepararlos y usarlos.

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

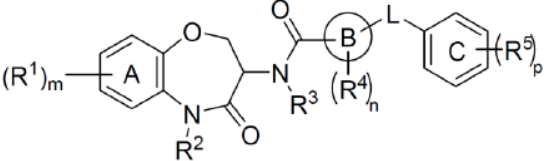
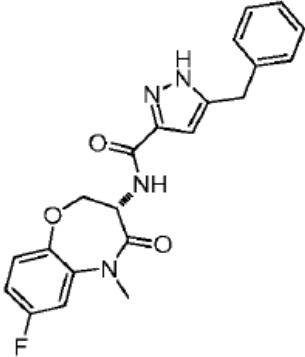
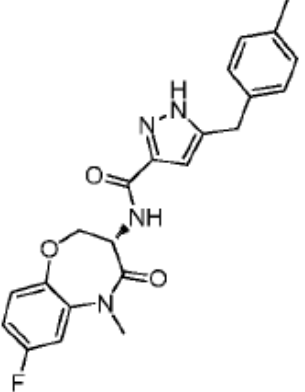
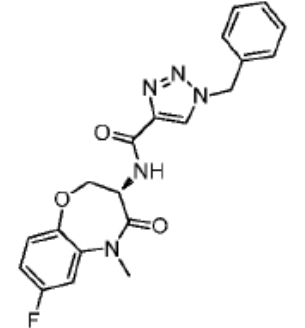
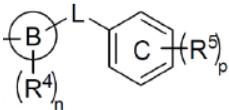
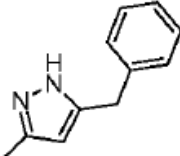
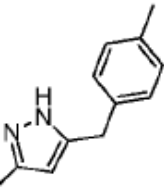
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0011654 del 02 de septiembre de 2021) refiere a: *"Un compuesto, que tiene una Fórmula (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050151350/publication/WO2014125444A1?q=WO2014125444>



Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

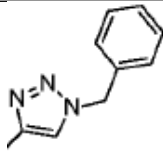
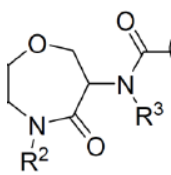
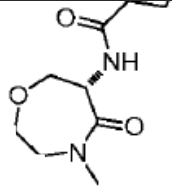
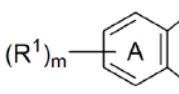
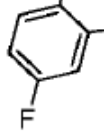
Ref. Expediente N° NC2020/0015153

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una Fórmula 	Compuestos  (Página 152, Compuesto 81)  (Página 152, Compuesto 82)  (Página 152, Compuesto 83)
	 (Página 152, Compuesto 81)  (Página 152, Compuesto 82)



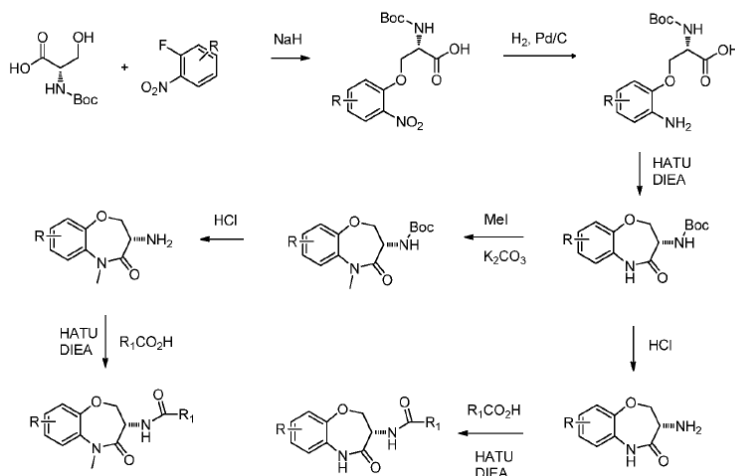
Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

Anillo B es un heteroarilo de 5 elementos L es un conector alifático C₁₋₁₀ p es 0 o 1; R⁵ es R^a; R^a es alifático C₁₋₁₀ n es 0	 (Página 152, Compuesto 83)
 R ³ es R ^a ; R ^a es H R ² es R ^a ; R ^a es alifático C ₁₋₁₀	Pirazol, Triazol CH₂ 0, 1; CH₃  (Página 152, Compuesto 81 a 83)
 R ¹ es R ^b ; R ^b es halógeno; m es 1	 (Página 152, Compuesto 81 a 83)

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

Adicionalmente, D1 menciona que el anillo B tiene una estructura en donde al menos un W es nitrógeno y los restantes se seleccionan de CH, tal como pirazoles o triazoles (Página 152, Compuesto 81 a 83), que R⁵ es R^a con R^a como alifático C₁₋₁₀ CH₃ (Página 152, Compuesto 82), que R³ es R^a con R^a como H y que R² es R^a donde R^a es un alifático C₁₋₁₀ tal como CH₃ (Página 152, Compuesto 81 a 83). D1 también divulga composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos con al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (Reiv. 55) y un método de preparación de los compuestos de acuerdo con el esquema 1 (pág. 32, esquema 1)



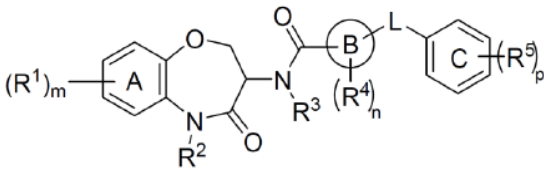
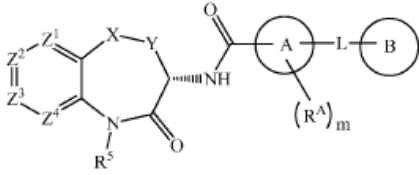
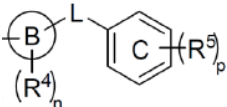
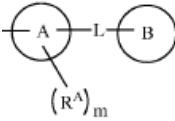
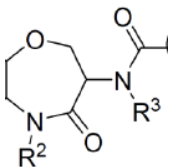
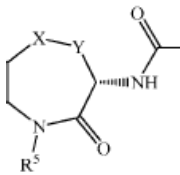
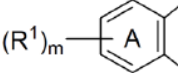
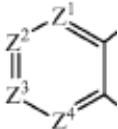
Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 17 y 19 tampoco cumplen 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 dependiente 6 (NC2021/0011654 del 02 de septiembre de 2021) refiere a: “El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una Fórmula 	Un compuesto o su sal, de acuerdo con la Fórmula I  (Reiv. 1)
 Anillo B es un heteroarilo de 5 elementos L es un conector alifático C₁₋₁₀ p es 0 o 1; R⁵ es R^a; R^a es alifático C₁₋₁₀ n es 0	 A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros L es CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃) B es fenilo sustituido o no sustituido por alquiloC₁₋₄ m es 0 (Reiv. 1)
 O, CH₂ R³ es R^a; R^a es H R² es R^a; R^a H o es alifático C₁₋₁₀	 X es O, Y es CH₂ H R⁵ es H, metilo (Reiv. 1)
 R¹ es R^b; R^b es NR^dR^d ; donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀	 Z¹ es CH o CR¹; R¹ es fluoro o metilo Z² es CR²; Z³ es CR³; R² y R³ son un heterociclo C(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁₋₄)alquilNHC(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁₋₄)alcoxi de 5 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un heteroarilC(O)NH de 5 a 6 miembros



Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

	Z ⁴ es CH o CR ⁴ ; R ⁴ es fluoro o metilo (Reiv. 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 en donde A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros, L es CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), B es fenilo sustituido o no sustituido por alquiloC₁-C₄, X es O, Y es CH₂, R⁵ es H o metilo, Z¹ es CH o CR¹; R¹ es fluoro o metilo, Z² es CR²; Z³ es CR³; R² y R³ son un heterociclo C(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁-C₄)alquilNHC(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁C₄)alcoxi de 5 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un heteroarilC(O)NH de 5 a 6 miembros, Z⁴ es CH o CR⁴; R⁴ es fluoro o metilo. Dichos compuestos son útiles para inhibir la quinasa RIP1 (pág. 1, lín. 4).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que los compuestos de la solicitud son una selección a partir de los compuestos de fórmula general I de D1, en donde R¹ es R^b y R^b es NR^dR^d donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀.

No hay evidencia de que el seleccionar específicamente R¹ como R^b con R^b como NR^dR^d en donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀ proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que compuestos que inhiban RIP1 a concentraciones pIC₅₀ de 7.2 a 7.9 ya habían sido previstos en dicho documento (pág. 198, lín. 1 a 5) (Tabla. 2 y 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo seleccionar un compuesto específico en donde R¹ es R^b y R^b es NR^dR^d donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀ a partir de los compuestos de fórmula I de D1 con el fin de obtener un compuestos alternativo que inhiba a la quinasa RIP1?

Sin embargo, el seleccionar compuestos a partir de la fórmula I conocida en D1 para obtener compuestos que inhiban a la quinasa RIP1, ya está divulgado en D1 que se refiere a compuestos en donde el anillo de benceno se sustituye con R² y R³, los cuales pueden ser un heterociclo C(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁-C₄)alquilNHC(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁C₄)alcoxi de 5 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un heteroarilC(O)NH de 5 a 6 miembros.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seleccionar a R¹ como un R^b con R^b como NR^dR^d en donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀ de la fórmula general I de los compuestos de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 16 y 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014125444	1 a 5, 17 y 19	Novedad
		6 a 16, 20	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° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015153		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/030473		2 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
03/05/2018				x					
Solicitante									
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	18	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 17, 19 a 20					
Palabras clave utilizadas				Benzyl AND oxo AND dihydro AND benzoxazepine AND (triazole OR oxazole) AND carboxamide tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin AND carboxamide RIP1 inhibitory compounds Inflammation necroptotic cell death					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07D 413/14, C07D 413/12, A61P 37/02, A61P 29/00, A61K 31/553			
				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	15196058 (WO2014125444)	21/08/2015	-	-			A		
	NC2017/0011320 (WO2014125444)	31/01/2017	-	-			A		
	NC2017/0013709 (WO/2017/004500)	28/12/2017	-	-			A		
ISA	WO2014125444	21/08/2014	1 a 5, 17 y 19 6 a 16, 20	(Página 152, Compuesto 81 a 83) (pág. 32, esquema 1) (Reiv. 1 y 55)			X Y		
	WO2016027253	25/02/2016	-	-			A		
	WO2017136727	10/08/2017	-	-			A		
	Harris, P. A et al. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>	2017	-	-			A		
USPTO	WO2016027253	25/02/2016	-	-			A		
	US9556152	31/01/2017	-	-			A		
	US9815850	14/11/2017	-	-			A		
STNext	WO2016128936	18/08/2016	-	-			A		
	WO2017136727	10/08/2017	-	-			A		
	WO2017069279	27/04/2017	-	-			A		
PatBase	US2015353533	10/12/2015	-	-			A		



Oficio N° 6442 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015153

	US2018022737	25/01/2018	-	-	A
	US2017008877	12/01/2017	-	-	A
Espacenet	CA2900695	21/08/2014	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. <i>Volumen</i>(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Harris, P. A., Berger, S. B., Jeong, J. U., Nagilla, R., Bandyopadhyay, D., Campobasso, N., Bertin, J. (2017). Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 60(4), 1247–1261. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01751			
(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: 27/03/2023					

