

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

Señores
XENON PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS CON HETEROARILLO Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/048917.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de agosto de 2019.

PRIORIDAD: US, 62/725,956, 31 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 28 de diciembre de 2021 bajo el número NC2021/0010454, 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 para tratar la epilepsia y otros estados patológicos asociados con $Na_v1.6$ de forma eficaz y sin efectos secundarios adversos debido al bloqueo de otros canales de sodio, como $Na_v1.1$ y/o $Na_v1.5$.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de sulfonamida sustituida con heteroarilo y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado 28 de diciembre de 2021 bajo el número NC2021/0010454.

Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

4. De la solicitud de patente

4.1. 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: "COMPOSICIONES Y COMPUESTOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS CON HETEROARILLO CON ACTIVIDAD SELECTIVA SOBRE LOS CANALES DE SODIO".

4.2. 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, la característica referente a los solvatos de los compuestos de las reivindicaciones 1-26 y 34, no se encuentra sustentada en la descripción, ya que no se observa el desarrollo de ningún solvato específico y no es posible determinar los solvatos que puedan formar los compuestos reclamados. Se sugiere retirar esta característica de dichas reivindicaciones.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-4 no son concisas porque las definiciones de "alquilo", "haloalquilo", "cicloalquilo", "alquileno", "heterocicloalquilo", "heterociclilo" comprenden un número muy extenso de alternativas ya que no definen el rango de átomos que pueden comprender, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-4, 13 y 14 no son concisas porque la expresión "opcionalmente sustituido", seguida de la definición de un radical sin mencionar cuales son las posibles sustituciones, comprende un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

Esta oficina informa que, la reivindicación 2 no es clara porque presenta un error de redacción en la definición de los radicales R⁹ y R¹⁰, cuando menciona “*cicloalquiloalquilo*”. Se sugiere realizar la corrección pertinente o aclarar a que sustituyente se hace referencia.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 27-33 no se encuentran redactadas de forma adecuada, se sugiere que el preámbulo sea modificado para que en él se haga referencia al menos a una de las reivindicaciones precedentes, por ejemplo, de la siguiente manera: “El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por...”.

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 31 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	US2018/0162868	“Benzenesulfonamide compounds and their use as therapeutic agents”	14 de junio de 2018
D2	US20090023740	“Sodium channel inhibitors”	22 de enero de 2009
D3	Ciapetti P. <i>et al.</i>	“CHAPTER 15 Molecular Variations Based on Isosteric Replacements”	2008

D1¹ divulga compuestos de bencenosulfonamida, como estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros de los mismos o mezclas de los mismos; o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con los canales de sodio dependientes de voltaje, tales como epilepsia y/o trastornos de ataques epilépticos (Resumen).

D2² divulga compuestos tipo sulfonamidas sustituidas, composiciones que comprenden estos compuestos, así como métodos para usar estos compuestos o composiciones en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico mediante el bloqueo de los canales de sodio asociados con el inicio o la recurrencia (Resumen).

D3³ divulga que en una molécula biológicamente activa la sustitución de un átomo o grupo de átomos por otro que presente las mismas propiedades fisicoquímicas se basa en el

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/e9/12/83/68f07d02e404ef/US20180162868A1.pdf>
² <https://patentimages.storage.googleapis.com/9a/e3/98/7cdba212bce9f3/US20090023740A1.pdf>
³ Ciapetti P. *et al.* (2008). CHAPTER 15 Molecular Variations Based on Isosteric Replacements. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3ra Edición. Páginas 290-342
Página 3 de 9

Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

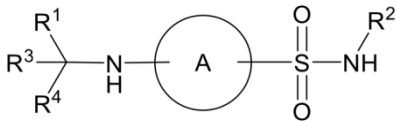
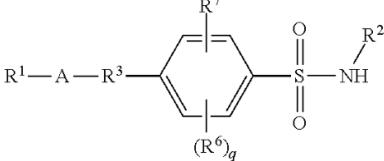
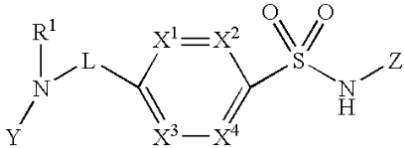
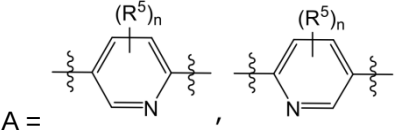
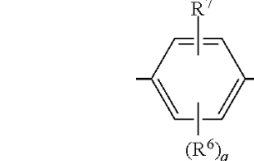
concepto de isosterismo. (Pág. 290, I. Introducción, col. izq., lín. 3-6).

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 (NC2021/0010454 del 28 de diciembre 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
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto de fórmula (I) (Reiv. 1)	Un compuesto que tiene la Fórmula (II) (Reiv. 1)
	 R³ = -N(R⁸)- A = enlace directo (Reiv. 1)	 L = enlace (Reiv. 1)
 A =	 (Reiv. 1)	 X¹ o X² son -N= y el resto X¹⁻⁴ son =C- (Reiv. 24 y 25)
R ¹ = arilo	R ¹ = arilo (Reiv. 1)	Y = arilo (Reiv. 1)
R ² = N-heteroarilo de 5 miembros	R ² = N-heteroarilo de 5 miembros (Reiv. 1)	Z = -heteroarilo de 5 miembros (Reiv. 1)
R ³ y R ⁴ = hidrógeno	R ⁸ = hidrógeno (Reiv. 1)	R ¹ = hidrógeno (Reiv. 1)
R ⁵ = alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo	R ⁷ y R ⁶ = alquilo, halo, haloalquilo, (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 bencenosulfonamida para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de los canales de



Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

sodio activados por voltaje, en particular, Na_v1.6, como epilepsia y/o trastorno de ataques epilépticos (Descripción, pág. 3, párr. [0015]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos divulgado en D1, consiste en el anillo de piridina central.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo de piridina proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los compuestos divulgados en este documento ya tienen una actividad selectiva sobre los canales Na_v1.6 frente a Na_v1.1 y/o Na_v1.5. A modo de ejemplo, al comparar los compuestos estructuralmente más cercanos se tiene que, el compuesto 1 de la solicitud tiene una IC₅₀ sobre el Na_v1.6 de 2.820 µM y sobre Na_v1.1 y Na_v1.5 de 5.003 µM y 5.573 µM, respectivamente (Descripción, pág. 191, Tabla 1); de otro modo, el compuesto 5 de D1 tiene una IC₅₀ sobre el Na_v1.6 de 0.785 µM y sobre Na_v1.1 y Na_v1.5 de 4.831 µM y 5.311 µM, respectivamente (Descripción, pág. 275, Tabla 1); igual es el caso con el compuesto 190 de D1, cuyos valores de IC₅₀ sobre el Na_v1.6, Na_v1.1 y Na_v1.5 son de 0.571 µM, 13.360 µM y 25.833 µM, respectivamente (Descripción, pág. 276, Tabla 1). Es decir, los compuestos de D1 son mejores inhibiendo selectivamente los canales de sodio, que los de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar otros compuestos alternativos?

Sin embargo, el incluir un anillo de piridina, ya está divulgado en D2 que se refiere a sulfonamidas sustituidas con benceno o piridina como bloqueadores de los canales de sodio (Resumen y reivindicaciones 24-25). Además, es de conocimiento general la sustitución de -CH= por -N= o de -CH=CH- por -S- en anillos aromáticos, ya que han demostrado ser de las aplicaciones más exitosas en el isosterismo clásico (Pág. 298, col. izq., lín. 6-11)⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo de piridina de D2 o a partir del conocimiento general, en compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 enseña una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de los que enseña (Reivindicación 28), igual que la reivindicación 34 de la solicitud.

Las reivindicaciones 2 a 4 y 11 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

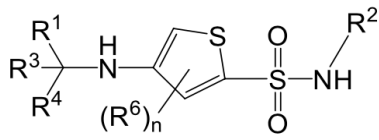
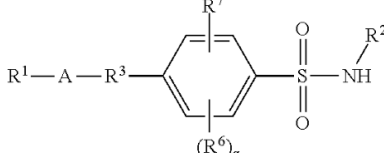
⁴ Ciapetti P. et al. (2008). CHAPTER 15 Molecular Variations Based on Isosteric Replacements. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3ra Edición. Páginas 290-342.



Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

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 7 (NC2021/0010454 del 28 de diciembre de 2021) refiere a: “El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ib) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3								
el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ib)	Un compuesto de fórmula (I) (Reiv. 1)	Equivalentes de anillo (Pág. 293, col. izq., Tabla 15.3)								
	 (Reiv. 1)	 <table><tr><th>Compound</th><th>E°C</th><th>Isostere</th><th>E°C</th></tr><tr><td>Benzene</td><td>80°</td><td>Thiophene</td><td>84°</td></tr></table> (Pág. 293, col. izq., Tabla 15.3)	Compound	E°C	Isostere	E°C	Benzene	80°	Thiophene	84°
Compound	E°C	Isostere	E°C							
Benzene	80°	Thiophene	84°							

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de bencenosulfonamida para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de los canales de sodio activados por voltaje, en particular, Na_v1.6, como epilepsia y/o trastorno de ataques epilépticos (Descripción, pág. 3, párr. [0015]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos divulgado en D1, consiste en el anillo de tiofeno central.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo de tiofeno proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los compuestos divulgados en este documento ya tienen una actividad selectiva sobre los canales Na_v1.6 frente a Na_v1.1 y/o Na_v1.5 (Descripción, pág. 3, párr. [0014]-[0015]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar otros compuestos alternativos?

Sin embargo, el bioisosterismo de anillo de tiofeno, ya está divulgado en D3 que se refiere a los remplazos isistéricos en los anillos de benceno, donde la equivalencia entre -CH=CH- y -S- se explica como una analogía conocida particular entre el benceno y el tiofeno (Pág. 293, col. izq., Tabla 15.3). Además, es de conocimiento general la síntesis de compuestos con una estructura similar a los que reclama la presente solicitud, lo cuales cuentan con un núcleo de tiofeno⁵.

⁵ Cymerman-Craig, *et al.* (1956). 794. Potential thiophen chemotherapeutics. Part V. Preparation and proof of structure of some substituted 5-aminothiophen-2-sulphonamides. *Journal of the Chemical Society*. Páginas 4114-4118.



Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo de tiofeno del D3 o con base en el conocimiento general, en compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 7, aporte nivel inventivo a los compuestos reclamados, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2018/0162868	1 a 4 y 7 a 34	Nivel inventivo
D2	US20090023740	1 a 4 y 11 a 34	Nivel inventivo
D3	Ciapetti P. <i>et al.</i>	7 a 10	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° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001433		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/048917		29 de agosto de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
31/08/2018				X					
Solicitante									
XENON PHARMACEUTICALS 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 34
Palabras clave utilizadas	pyridine- and thiophene-sulfonamide compounds, voltage-gated sodium channels, epilepsy and/ or epileptic seizure disorders
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 213/76, C07D 401/14, C07D 409/12, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 471/04, C07D 487/08, A61K 31/4439, A61P 25/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US2018/162868	14/06/2018	1 a 4 y 7 a 34	Reivindicación 1	Y
	Ciapetti P. <i>et al.</i>	2008	7 a 10	Pág. 293, col. izq., Tabla 15.3	Y
	US2009/023740	22/01/2009	1 a 4 y 11 a 34	Reivindicaciones 1, 24 y 25	Y
	US9156811	13/10/2015	-	-	A
	Compound 24248930	19/02/2008	-	-	A
	Cymerman-Craig, <i>et al.</i>	1956	-	-	A
Google Patents	US2011/0312921	22/12/2011	-	-	A
Orbit	WO2013/064983	10/05/2013	-	-	A
	WO2013/064984	10/05/2013	-	-	A
	WO2010/079443	15/07/2010	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O		Cymerman-Craig, <i>et al.</i> (1956). 794. Potential thiophen chemotherapeutics. Part V. Preparation and proof of structure of some substituted 5-aminothiophen-2-sulphonamides. <i>Journal of the Chemical Society</i> . Páginas 4114-4118. Ciapetti P. <i>et al.</i> (2008). CHAPTER 15 Molecular Variations Based on Isosteric Replacements. <i>The Practice of Medicinal Chemistry</i> . 3ra Edición. Páginas 290-342			

Oficio N° 9300 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001433

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. 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: 11/05/2023	

