

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

Señores  
**SIRONAX LTD**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “UREAS CÍCLICAS”.  
**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/CN2019/119795.  
**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 20 de noviembre de 2019.  
**PRIORIDAD:** CN PCT/CN2018/116553 del 20 de noviembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos que son inhibidores de necrosis, ferroptosis, proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1) o indicaciones relacionadas, y profármacos de los mismos, que se hidrolizan, típicamente en el intestino o la sangre, para producir los inhibidores correspondientes (pág. 1, resumen de la invención).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas, o sulfonamida o profármaco del mismo (pág. 2, primer párrafo).

### 2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio conformado por 30 reivindicaciones y presentado el 19 de junio de 2021 bajo el No. NC2021/0006482.

### 3. 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.”*

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 30 no es patentable, toda vez que hace referencia a un método de tratamiento no patentable.

### 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.

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

En consecuencia las reivindicaciones 28 y 29 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso de los compuestos de las reivindicaciones que las preceden.

## 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 HETEROARIL/HETEROCICLIL ÚREAS, COMO INHIBIDORES DE NECROSIS, FERROPTOSIS, RIP1 HUMANA O INDICACIONES RELACIONADAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".

### 5.2. Reivindicaciones

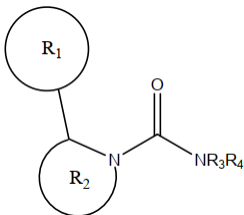
Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"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 generales: "un resto cíclico o heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>", "particularmente sustituido", "cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> heteroátomo 0-3"<sup>(sic)</sup>, "arilo C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> de 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido", "hidrocarbilo heteroátomo 0-3 o heteroátomo sustituido", ya que con dichas definiciones se podrían presentar infinidad de compuestos que no encuentran sustento en los ejemplos del capítulo descriptivo. Además, es totalmente ambiguo e impreciso mencionar expresiones como: "particularmente sustituido", sin señalar a qué tipo de sustituciones se está refiriendo en cada ocasión en que se menciona y también se observan definiciones que aparentemente corresponden a una incorrecta traducción de las reivindicaciones que provienen del inglés. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es clara cuando en ella se reclama: "(excluyendo el cmpd 17 del documento US2012122889)", lo cual es una referencia a un documento externo que no está vinculado de ninguna manera a la presente solicitud y tampoco es clara cuando se menciona: "que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas", que es una referencia al uso que se le puede dar a los compuestos. Se sugiere por lo tanto, realizar las delimitaciones correctas y necesarias, señalando específicamente cada sustituyente a qué tipo de cicloalquilo, heteroarilo o heterocilo, entre los otros, se están refiriendo, señalar el tipo de sustitución específica en cada caso que aplique y realizar una delimitación tan adecuada que se excluya el compuesto 17 a que se hacer referencia, para eliminar dicha expresión. También se sugiere eliminar cualquier referencia a un uso del pliego reivindicatorio. A continuación se señalan los sustituyentes que están sustentados en los ejemplos de la descripción:

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482



| Sustituyente                    | Sustento de la descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R <sup>1</sup> es               | fenilo, ciclohexilo, furano, tiofeno o azol sustituidos con flúor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| R <sup>2</sup> es               | aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, oxaziridina, isoxaziridina, oxazetidina, oxazolidina, oxazinano, tiaziridina, tiazetidina, tiazolidina, tiazinano, diaziridina, diazetidina, diazolidina (pirazolidina), diazinano, pirrol, dihidropirrol, piridina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, pirazol, dihidropirazol, imidazol, triazol, tetrazol, pentazol, oxazol, isoxazol, tiazol o isotiazol, pirimidina, oxazina, tiazina, triazina, ozadiazina, tiadiazina |
| R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> | están enlazados para formar un anillo heterocicloalquilo que contiene N de 4-6 miembros enlazado a través de un enlazador L a R <sup>5</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| L es                            | -CH <sub>2</sub> -, -O-, -CH-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| R <sup>5</sup> es               | fenilo, ciclohexilo, furano, tiofeno o azol sustituidos con flúor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Se sugiere delimitar correctamente el capítulo reivindicatorio en todas sus reivindicaciones.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2 a 10, 12, 13, 16, 17, 21 a 25, en las cuales también se observa que no se definen correctamente los sustituyentes y emplean términos ambiguos e imprecisos como los anteriormente mencionados. Se sugiere delimitar correctamente la solicitud, dirigiendo las limitaciones hacia los compuestos que están sustentados en la descripción.

La reivindicación 26 no es clara cuando reclama: “El compuesto según la reivindicación 1 CARACTERIZADO porque comprende una estructura de la Tabla 1, o una correspondiente sulfonamida del compuesto, o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable el compuesto o la correspondiente sulfonamida”, que es una referencia al capítulo descriptivo. Se sugiere adicionar los compuestos específicos de interés, en el capítulo reivindicatorio.

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 20 de noviembre 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   | WO03079973                                                      | “Mitotic kinesin inhibitors”                                                                                                                                                              | 02 de octubre de 2003 |
| D2   | Cox, C. D., <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> | “Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 4: Structure-based design of 5-alkylamino-3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as potent, water-soluble inhibitors of the mitotic kinesin KSP” | 05 de abril de 2006   |



Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

|           |                                                           |                                                                                                                                                                                |                         |
|-----------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>D3</b> | He Shipeng et al<br><i>Journal of Medicinal Chemistry</i> | "Small Molecules Simultaneously Inhibiting p53-Murine Double Minute 2 (MDM2) Interaction and Histone Deacetylases (HDACs): Discovery of Novel Multitargeting Antitumor Agents" | 25 de julio de 2018     |
| <b>D4</b> | US2004259884                                              | "Cis-imidazolines"                                                                                                                                                             | 23 de diciembre de 2004 |
| <b>D5</b> | EP1193259                                                 | "Dihydropyrimidine derivatives"                                                                                                                                                | 03 de abril de 2002     |
| <b>D6</b> | WO2016101887                                              | "Necrosis inhibitors"                                                                                                                                                          | 30 de junio de 2016     |

El documento D1<sup>1</sup> divulga compuestos de dihidropirazol que son útiles para tratar enfermedades de proliferación celular, para tratar trastornos asociados con la actividad de la cinesina KSP y para inhibir la cinesina KSP (resumen).

El documento D2<sup>2</sup> es una publicación en la cual se emplea el modelado molecular en combinación con información cristalográfica de rayos X para identificar una región del sitio de unión de la proteína del huso de la cinesina (KSP), en la cual al agregar un sustituyente de propilamina en el carbono C<sub>5</sub> de un núcleo de dihidropirazol, se llena efectivamente esta región desocupada del espacio y se participa en una interacción de enlaces de hidrógeno con la columna vertebral de la enzima. Este cambio condujo a un compuesto de segunda generación con mayor potencia (abstract).

El artículo D3<sup>3</sup> divulga que la interacción p53-Murine double minute 2 (MDM2) y las histonas desacetilasas (HDAC) son importantes dianas en el desarrollo de fármacos antitumorales (abstract).

El documento D4<sup>4</sup> divulga compuestos de acuerdo con la fórmula I que tienen las designaciones proporcionadas en este documento, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar a p53 y tienen actividad antiproliferativa (resumen).

El documento D5<sup>5</sup> divulga derivados de dihidropirimidina de la siguiente fórmula o análogos de los mismos tienen actividad antagonista selectiva de los canales de calcio de tipo N, y se usan como agentes terapéuticos para diversas enfermedades que participan en los canales de calcio de tipo N (resumen).

El documento D6<sup>6</sup> divulga derivados de amidas que inhiben la necrosis celular y/o la proteína 1 quinasa que interactúa con el receptor humano (RIP1), incluidas las sulfonamidas correspondientes y sales, hidruros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los compuestos se emplean en composiciones

<sup>1</sup>[https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03079973A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20031002&DB=EPODOC&locale=es\\_LP](https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03079973A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20031002&DB=EPODOC&locale=es_LP)

<sup>2</sup>Cox, C. D., (2006), "Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 4: Structure-based design of 5-alkylamino-3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as potent, water-soluble inhibitors of the mitotic kinesin KSP", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(12), 3175–3179. Recuperado de: doi:10.1016/j.bmcl.2006.03.040

<sup>3</sup> He Shipeng et al, 2018, "Small Molecules Simultaneously Inhibiting p53-Murine Double Minute 2 (MDM2) Interaction and Histone Deacetylases (HDACs): Discovery of Novel Multitargeting Antitumor Agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, US, vol. 61, no. 16, Recuperado de doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00664.

<sup>4</sup><https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/033519962/publication/US2004259884A1?q=pn%3DUS2004259884>

<sup>5</sup><https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026498023/publication/EP1193259A1?q=pn%3DEP1193259>

<sup>6</sup><https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056149285/publication/WO2016101887A1?q=pn%3DWO2016101887>

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

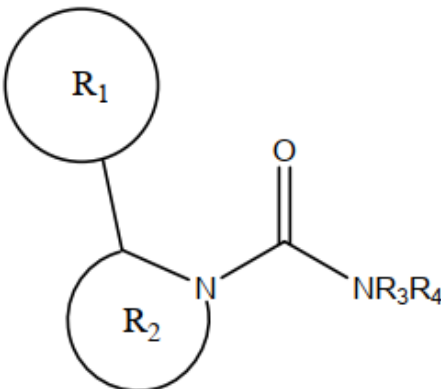
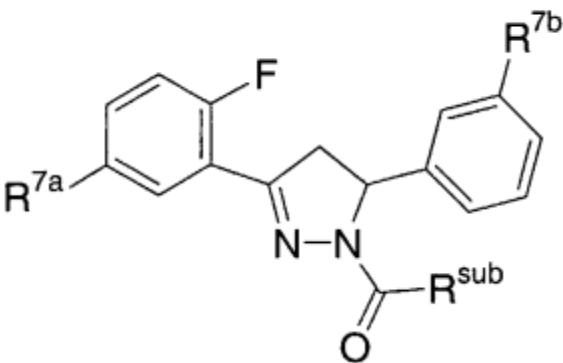
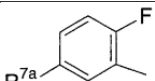
farmacéuticas y métodos de fabricación y uso, incluido el tratamiento de una persona que lo necesite con una cantidad eficaz del compuesto o composición y la detección de una mejora resultante en la salud o el estado de la persona (resumen).

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 (NC2021/0006482 del 19 de junio de 2021) refiere a: “Un compuesto [...] o sulfonamida o profármaco de la misma, CARACTERIZADO porque compuesto tiene la estructura estructura: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                             | D1                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p><u>TABLE 2</u></p>  <p>(tablas 2)<br/>(ver todos los compuestos tablas 2, 3 y reivindicación 1)</p> |
| R <sup>2</sup> es un resto heterocíclico de C <sub>3</sub> -C <sub>14</sub> sustituido | Anillo:<br><br>que puede estar sustituido con fenilo                                                    |
| R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> son independientemente hidrocarbilo                    | R <sup>sub</sup> es NMe <sub>2</sub>                                                                                                                                                       |
| R <sup>1</sup> es arilo C <sub>5</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                     |                                                                                                         |

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES | D2 |
|----------------------------|----|
|----------------------------|----|

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

|                                                                                        |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        | <p>(compuesto 8a)<br/>(ver todos los compuestos tablas 1 a 3)</p> |
| R <sup>2</sup> es un resto heterocíclico de C <sub>3</sub> -C <sub>14</sub> sustituido | Anillo:<br><br>que puede estar sustituido con fenilo              |
| R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> son independientemente hidrocarbilo o H                | R <sup>1</sup> es CH <sub>3</sub>                                 |
| R <sup>1</sup> es arilo C <sub>5</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                     |                                                                   |

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                               | D3                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                          | <p>R =</p> <p><br/>R-N-C(=O)-X-CO<sub>2</sub>Me <math>\xrightarrow{b}</math> R-N-C(=O)-X-CHOH</p> <p>21a-21b 15a-15b</p> <p>15a X =  15b X = </p> <p>(compuestos 15a y 21a)</p> |
| R <sup>2</sup> es un resto heterocíclico de C <sub>3</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                                                   | Anillo:<br><br>R =                                                                                                                                                              |
| R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> están opcionalmente unidos para formar un anillo de 3-8 miembros con 1-3 heteroátomos: N o N y N / S / O | <p>R-N-C(=O)-X-CO<sub>2</sub>Me <math>\xrightarrow{b}</math> R-N-C(=O)-X-CHOH</p> <p>21a-21b 15a-15b</p> <p>15a X =  15b X = </p>                                               |
| R <sup>1</sup> es arilo C <sub>5</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                                                                       |                                                                                                                                                                                 |

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES | D4 |
|----------------------------|----|
|----------------------------|----|



Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

|                                                                                                                                      |                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      |                                                            |
|                                                                                                                                      | (compuesto 13A)<br>(Ver además los compuestos 25, 55 y 70) |
| R <sup>2</sup> es un resto heterocíclico de C <sub>3</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                                               |                                                            |
| R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> están opcionalmente unidos para formar un anillo de 3-8 miembros con 1-3 heteroátomos: N o N / S / O |                                                            |
| R <sup>1</sup> es arilo C <sub>5</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                                                                   |                                                            |

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                           | D5 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                                                                                                                      |    |
| R <sup>2</sup> es un resto heterocíclico de C <sub>3</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                                               |    |
| R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> están opcionalmente unidos para formar un anillo de 3-8 miembros con 1-3 heteroátomos: N o N / S / O |    |
| R <sup>1</sup> es arilo C <sub>5</sub> -C <sub>14</sub> sustituido                                                                   |    |

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

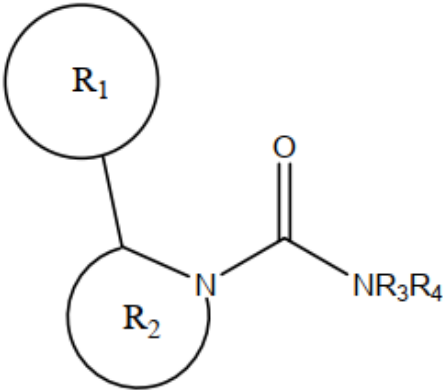
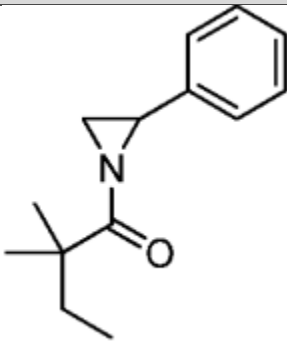
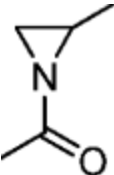
Ref. Expediente N° NC2021/0006482

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 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 12 (NC2021/0006482 del 19 de junio de 2021) refiere a: “El compuesto según las reivindicaciones 1 a 10 CARACTERIZADO porque:  $R^3$  y  $R^4$  no están enlazados,  $R^3$  es H o alquilo  $C_1-C_4$  y  $R^4$  es un resto cíclico o heterocíclico  $C_3-C_{14}$ , particularmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo  $C_3-C_9$  de 0-3 heteroátomos; o arilo  $C_5-C_{14}$  de 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                | D6                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        | <br>(compuesto 1)<br>(ver todos los compuestos del párrafo [078]) |
| $R^2$ es un resto heterocíclico de $C_3-C_{14}$ sustituido                                                                                                                                                                                                                                                                | Anillo:<br>                                                        |
| $R^3$ y $R^4$ no están enlazados, $R^3$ es H o alquilo $C_1-C_4$ y $R^4$ es un resto cíclico o heterocíclico $C_3-C_{14}$ , particularmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo $C_3-C_9$ de 0-3 heteroátomos; o arilo $C_5-C_{14}$ de 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido. | No menciona                                                                                                                                           |
| $R^1$ es arilo $C_5-C_{14}$ sustituido                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fenilo                                                                                                                                                |

El documento D6 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga derivados de amidas que inhiben la necrosis celular y/o la proteína 1 quinasa que interactúa con el receptor humano (RIP1), incluidas las sulfonamidas correspondientes y sales, hidruros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los compuestos se emplean en composiciones farmacéuticas y métodos de fabricación y uso, incluido el tratamiento de una persona que lo necesite con una cantidad eficaz del compuesto o composición y la detección de una mejora resultante en la salud o el estado de la persona (resumen).

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 12 y los compuestos divulgados en el documento D6, consiste en el nitrógeno que se encuentra como parte del enlazador de úrea.

No hay evidencia de que con el nitrógeno del enlazador se obtengan compuestos con algún efecto técnico o una mejoría superior, cuando se observa dicha diferencia a la luz de los compuestos del documento D6, relacionado con su actividad como inhibidores de necrosis, ferroptosis, proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1) o indicaciones relacionadas. Al revisar los datos reportados en la descripción de la solicitud, páginas 37 a 40, no se pueden observar datos de actividad que demuestren que tales compuestos son superiores a los reportados en el documento D6, párrafos [0349] a [0357]. Ahora bien, se le recuerda al solicitante que proponer una modificación en el enlazador, es una posibilidad plenamente conocida 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  $Z$ , es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los enlazadores o en la posición de los heteroátomos de éstos 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  $LD_{50}$ ,  $ED_{50}$  o el  $EC_{90}$  a partir de modificaciones en un átomo que hace parte del enlazador que une los anillos principales. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consisten en la adición de un heteroátomo de nitrógeno en el enlazador de los anillos, pero como se vio anteriormente, tal modificación no demostró 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 D6 con el fin de obtener compuestos inhibidores de proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1) alternativos?

Sin embargo, proponer modificaciones en el enlazador ya se encuentra sugerido en el documento D6, puesto que allí se revelan compuestos inhibidores de RIP1, que contienen diferentes tipos de enlazadores de anillos centrales y en donde entre las posibilidades de  $R^3$  puede encontrarse nitrógenos como heteroátomos enlazando anillos principales.

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 el enlazador de anillos principales de los compuestos del documento D6, de manera alternativa, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 13 a 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 12, aporten nivel inventivo a los compuestos de la solicitud, por lo cual se considera también que carecen de nivel inventivo.

## 8. Conclusión

**Z 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° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

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

| Ítem | Documento                                                       | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO03079973                                                      | 1 a 11                     | Novedad              |
| D2   | Cox, C. D., <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> | 1 a 11                     | Novedad              |
| D3   | He Shipeng et al <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> "        | 1 a 11                     | Novedad              |
| D4   | US2004259884                                                    | 1 a 11                     | Novedad              |
| D5   | EP1193259                                                       | 1 a 11                     | Novedad              |
| D6   | WO2016101887                                                    | 12 a 27                    | 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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA  
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| NC2021/0006482                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       | 1°                                              | X                                      | 2°                                                                                                     |                                                                 | 3°                                     |              | Revoca                                        |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| PCT/CN2019/119795                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                       | 20 de noviembre de 2019                         |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                              |                                                                 |                                        | Presentación |                                               |  |
| 20 de noviembre de 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                       |                                                 |                                        | X                                                                                                      |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Solicitante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| SIRONAX LTD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Art. 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 28 y 29                                                               | Art. 15                                         | -                                      | Art. 20                                                                                                | 30                                                              | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |              | -                                             |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |                                                 |                                        | 1 a 27                                                                                                 |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       |                                                 |                                        | Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) -induced NF-; kinase activity of RIP1; apoptosis, and necroptosis. |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                   | C07D 231/06, C07D 205/04, A61K 31/4155, A61K 31/397, A61P 43/00 |                                        |              |                                               |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                       |                                                 |                                        | CPC:                                                                                                   |                                                                 |                                        |              |                                               |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                              |                                                                 |                                        |              | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |  |
| SIPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NC2020/0015153                                                        | 01/12/2020                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                    |                                                                 |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NC2020/0015156                                                        | 01/12/2020                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                    |                                                                 |                                        |              | A                                             |  |
| EPO/ISA/USPTO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | WO03079973                                                            | 02/10/2003                                      | 1 a 11                                 | (tablas 2)<br>(ver todos los compuestos tablas 2, 3 y reivindicación 1)                                |                                                                 |                                        |              | X                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cox, C. D., <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i>       | 05/04/2006                                      | 1 a 11                                 | (compuesto 8a)<br>(ver todos los compuestos tablas 1 a 3)                                              |                                                                 |                                        |              | X                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | He Shipeng et al <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>                | 25/07/2018                                      | 1 a 11                                 | Compuestos 15a y 21a                                                                                   |                                                                 |                                        |              | X                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US2004259884                                                          | 23/12/2004                                      | 1 a 11                                 | (compuesto 13A)<br>(Ver además los compuestos 25, 55 y 70)                                             |                                                                 |                                        |              | X                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | EP1193259                                                             | 03/04/2002                                      | 1 a 11                                 | Compuesto 51                                                                                           |                                                                 |                                        |              | X                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO2016101887                                                          | 30/06/2016                                      | 12 a 27                                | (compuesto 1)<br>(ver todos los compuestos del párrafo [078])                                          |                                                                 |                                        |              | X                                             |  |
| EPO/PATBASE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO2004110996                                                          | 23/12/2004                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                    |                                                                 |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO2004100946                                                          | 25/11/2004                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                    |                                                                 |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US6159990                                                             | 12/12/2000                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                    |                                                                 |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO9857940                                                             | 23/12/1998                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                    |                                                                 |                                        |              | A                                             |  |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)<br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.<br>Cox, C. D., (2006), "Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 4: Structure-based design of 5-alkylamino-3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as potent, water-soluble inhibitors of the mitotic kinesin KSP", <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> , 16(12), 3175–3179. Recuperado de: doi:10.1016/j.bmcl.2006.03.040<br>He Shipeng et al, 2018, "Small Molecules Simultaneously Inhibiting p53-Murine Double Minute 2 (MDM2) Interaction and Histone Deacetylases (HDACs): Discovery of Novel Multitargeting Antitumor Agents", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , US, vol. 61, no. 16, |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                        |                                                                 |                                        |              |                                               |  |



Oficio N° 12941 de 31 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006482

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Recuperado de doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00664.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“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.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p> |
| Fecha del reporte de búsqueda: (24/07/2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

