

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2702 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

Señores
ARRAY BIOPHARMA INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADOS DE QUINAZOLIN-4-ONA ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS ASOCIADAS CON BRAF”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/055992

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de junio de 2020.

PRIORIDAD: US, 62/868,581, 28 de junio de 2019.

US, 63/021,410, 7 de mayo de 2020.

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 31 de mayo de 2022 bajo el número NC2022/0007715, 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 inhibidores de la quinasa BRAF, para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con BRAF.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea proporcionar derivados de quinazolin-4-ona útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociadas con BRAF.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio NC2022/0007715 presentado el 31 de mayo de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

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

Oficio N° 2702 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

Esta oficina informa que, la reivindicación dependiente 12 no se encuentran redactadas de forma adecuada, ya que comprende todas las características de la reivindicación 10. Se sugiere que el preámbulo sea modificado para que en él se haga referencia a la dependencia sobre la reivindicación 10.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones dependientes 14-17 no se encuentran redactadas de forma adecuada, ya que comprende todas las características de la reivindicación 13. Se sugiere que el preámbulo sea modificado para que en él se haga referencia a la dependencia sobre la reivindicación 13.

Esta oficina informa que, las características de las reivindicaciones 16 y 18 son puramente funcionales y no definen al objeto reclamado. Se sugiere que incluya las particularidades o características técnicas que identifican la invención.

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 28 de junio de 2019, 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	WO2012118492	"Heterocyclic sulfonamides as RAF inhibitors"	7 de septiembre de 2012
D2	WO2019060611	"Cyclic iminopyrimidine derivatives as kinase inhibitors"	28 de marzo de 2019

D1¹ compuestos de la fórmula (I) son útiles para la inhibición de las quinasas Raf.

D2² compuestos cíclicos de iminopiridimidina y sus derivados bicíclicos, utilizados en métodos para tratar trastornos de proliferación, como cáncer o tumores y el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la desregulación de quinasas, como la quinasa B-Raf V600E.

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 (NC2022/0007715 presentado el 31 de mayo de 2022) 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:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044259778/publication/WO2012118492A1?q=WO2012118492>

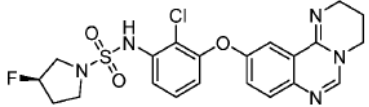
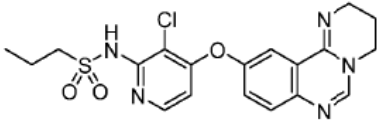
²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/064457074/publication/WO2019060611A1?q=WO2019060611>

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto de Fórmula I I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:	Ejemplo 34 Descripción Pág. 93	Compuesto fórmula I
L es O, NH o S;	Ejemplo 33 Descripción Pág. 95	(Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]), X1, X2 y X3 son cada uno independientemente N o CRa (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]),
X1 es CH o N;	Reivindicación 1 compuesto de formula I-III Pág.105-107	Y1, Y2 e Y3 son cada uno independientemente N o CRb (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]), Z1 es O, S, NRCo CRdRe (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]), Z2 es un enlace o NR (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]), m es 0, 1, 2 o 3 (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]),
R1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar1, Ar1CH2-, hetAr1 o hetCyc1 Ar1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3; hetAr1 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3; hetCyc1 es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo	Reivindicación 4 compuesto de formula III Pág. 109	n es 1, 2 o 3 (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]), R1, R2, R3, Ra, Rb, Rd y Re se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO2, alquilo Ci-C6 sustituido o no sustituido, alquenilo C2-C6 sustituido o no sustituido, C2 sustituido o no sustituido. -C6alquinilo, -ORg -SRg, -S(0)2Rg, -NRhR\ -C(0)Rg, -OC(0)Rg, -C(0)ORG, -C(0)NRhRi, -OC(0)NRhRi, -NRgC(0)Rh, -NRgC(0)ORh, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]),
R2 es metilo, -CD3 o HC≡C-;		
R3 es F, Cl, CN o metilo		
R4 es H, F o Cl		
R5 es H, F, Cl o metilo		
R6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, hetAr2, Ar2 o RaRbN-; Cyc1 es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros; hetAr2 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S	Reivindicación 5 compuesto de formula III Pág 109	

Oficio N° 2702 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3; Ar2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C6		R4 es hidrógeno o alquilo C1-C6;
Ra y Rb son independientemente alquilo de C1-C3		Rc, Rf, Rg, Rh y R{son cada uno independientemente H, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6
Ra y Rb junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con fluoro		 Compuesto 26  Reivindicación 36, Tabla 2. (Pág. 147-150)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de la fórmula (I) son útiles para la inhibición de las quinasas Raf.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos de fórmula I divulgados en D1, consiste en que el sustituyente R² es metilo, -CD3 o HC≡C-.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la sustitución de R² por metilo, -CD3 o HC≡C-, proporcione derivados de quinazolin-4-ona con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la actividad del compuesto inventivo 10 tiene una mayor relación cerebro libre/plasma libre en los ensayos de inhibición de quinsa BRAF, ya había sido previsto en dicho documento (ejemplos 34 y 37 (pág. 93 y 95)).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los derivados de quinazolin-4-ona conocido en D1 con el fin de mejorar la relación cerebro libre/plasma libre en los ensayos de inhibición de quinsa BRAF para proporcionar otros derivados de quinazolin-4-ona útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociadas con BRAF?

Sin embargo, el incluir la sustitución de un sustituyente H o Cl por un grupo etinilo para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociadas con BRAF, ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos de tipo quinazolina tricíclica inhibidores de B-Raf kinasa, donde el sustituyente X3 es CRa. Donde Ra es alquilo (por ejemplo, metilo) (Descripción, pág. 4 Par. [0013]), utilizados en métodos para tratar trastornos de proliferación, como cáncer o tumores y el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la desregulación de quinasas, como la quinsa B-Raf V600E.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el sustituyente X3 es CRa. Donde Ra es alquilo (por ejemplo, metilo) (Descripción, pág. 4 Par. [0013]), para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociadas con

Oficio N° 2702 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

BRAF del D2 en los derivados de quinazolin-4-ona de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que los compuestos de fórmula I proporcionan un método para inhibir la actividad de una quinasa B-Raf V600E en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica de la reivindicación 37. 39. o una combinación de la reivindicación 38, en la que el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo* (Reivindicación 49).

Las reivindicaciones dependientes 2-7; 9; 19-26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los derivados de quinazolin-4-ona útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociadas con BRAF de la reivindicación 1, 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	WO2012118492	1-7; 9; 19-26	Nivel inventivo
D2	WO2019060611	1-7; 9; 19-26	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° 2702 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0017438		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/055992		24 de junio de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
28 de junio de 2019				X					
Solicitante									
ARRAY BIOPHARMA 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				1-24 y 26					
Palabras clave utilizadas				Quinazolin-4-one and/or Raf kinases and/or Proliferation disorders and/or Iminopyridimidines and/or B-Raf V600E kinase and/or Cancer treatment and structure search					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 239/90, A61P 35/00, C07D 239/91, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/04, C07D 405/12, C07C 271/28, A61K 31/517				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI			-	-					
ISA	WO2012118492	7/09/2012	1-7; 9; 19-24 y 26	Ejemplos 34 y 37 (pág. 93 y 95); Reiv 4 y 5 Pág. 109				Y	
	WO2019060611	28/03/2019	1-7; 9; 19-24 y 26	(Descripción, pág. 4 Par. [0001]-[0013]), Reivindicación 36, Tabla 2. (Pág. 147-150)				Y	
EPO			-	-					
USPTO			-	-					
Patbase	EP3684772	20/09/2018	-	-				A	
Orbit	US20120190039	26/07/2012	-	-				A	
	US20140219661	07/08/2014						A	
	US20170000784	11/06/2015						A	
	US20130143911	06/06/2013						A	
Epoquenet			-	-					
Espacenet			-	-					
Googlepatent	US9546150 EP3853220	17/01/2017 28/07/2021	-	-				A L	
Invenes			-	-					
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									



Oficio N° 2702 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017438

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: (14/02/2024)	

