

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

Señores
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS INHIBIDORES DE RIP1 Y MÉTODOS PARA PREPARAR Y USAR LOS MISMOS REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/030476

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 3/05/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/666,462

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:

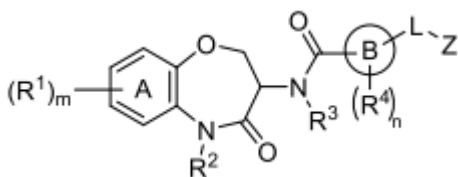
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de enero de 2024 bajo el número NC2023/0011534, 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 compuestos que inhiban la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones relacionadas con RIP1, tales como enfermedades inflamatorias y/o afecciones asociadas a la inflamación y/o la muerte celular necroptótica.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea el compuesto



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 24 de enero de 2024 bajo el número NC2023/0011534.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

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: “DERIVADOS CARBOXAMIDA DE 2,3,4,5-TETRAHIDROBENZO[B][1,4]OXAZEPINIL INHIBIDORES DE RIP1 Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN”.

4.2. Reivindicaciones

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

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

Las reivindicaciones 1 a 3 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de R2, R3, L y B abarcan una gran cantidad de compuestos y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad. De acuerdo al capítulo descriptivo se observa que R2 siempre es metilo, R3 siempre es H, L siempre es –CH2- y B corresponde específicamente a anillos de diazol, triazol, oxadiazol, oxazol y piridinilo. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

La reivindicación 1 no es clara cuando menciona los términos heteroátomo, heterociclo y heteroarilo sin mencionar el tipo de heteroátomo específico. Se requiere restringir a los heteroátomos, heterociclos y heteroarilos que se encuentren debidamente soportados en la descripción.

La reivindicación 17 no es clara porque no aclara si el método que comprende poner en contacto una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) con un compuesto se realiza in vivo o in vitro, por lo cual podría caer en la definición de un método de tratamiento.

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 03 de mayo de 2018 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

D1	Harris P. et al	"Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases"	02 de febrero de 2017
D2	WO2014125444	"HETEROCYCLIC AMIDES AS KINASE INHIBITORS"	21 de agosto de 2014

D1¹ divulga el compuesto GSK2982772 para inhibir la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) (Pág. 1248)

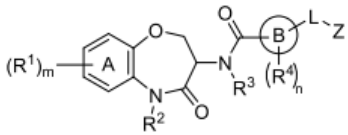
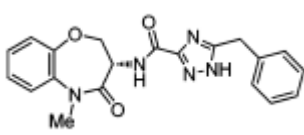
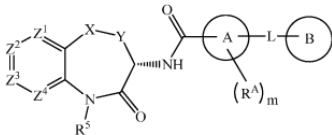
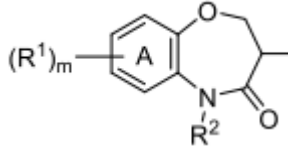
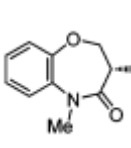
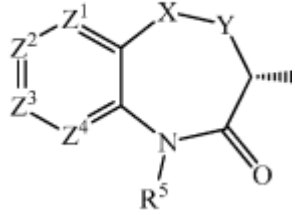
D2² divulga un compuesto de fórmula (I) como inhibidor de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) (Reiv. 1)

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 (NC2023/0011534 del 24 de enero de 2024) refiere a: *"Un compuesto que tiene una Fórmula (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Compuesto que tiene una fórmula 	 (Fig. 1)	 (Reiv. 1)
 R2 es Ra Ra es alifático C1-10 R1 es un halógeno, -C≡CH, o un grupo conector-R6 m es de 1 a 4		 X es O, Y es CH2 R5 es metilo Z1 es N, CH o CR1 Z2 es CH o CR2 Z3 es N, CH o CR3 Z4 es CH o CR4

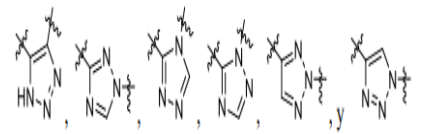
¹<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.6b01751>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050151350/publication/WO2014125444A1?q=WO2014125444>



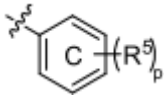
Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

		R¹ es fluoro o metilo, Uno de R² y R³ es halógeno, ciano, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C6), haloalcoxi (C1-C4), hidroxilo, B(OH)2, -COOH, haloalquil (C1-C4)C(OH)2-, alcoxi (C1-C4)alcoxi (C1-C4), alquil (C1-C4)SO2-, alquil (C1-C4)SO2NHC(O)-, alquil (C1-C4)C(O)NH-, (alquil (C1-C4))(alquil (C1-C4))NC(O)-, alquil (C1-C4)OC(O)-, alquil (C1-C4)C(O)N-alquil (C1-C4)-, alquil (C1-C4)NHC(O)-, alcoxi (Cr C4)alquil (C2-C4)NHC(O)-, alcoxi (C1-C4)alquil (C2-C4)C(O)NH-, alcoxi (C1-C4)alquil (C2-C4)NHC(O)NH-, alquil (C1-C4)SO2-alquil (C2-C4)NHC(O)-, alquil (C1-C4)NHC(O)NH-, alquil (C1-C4)OC(O)NH-, hidroxialquil (C1-C4)OC(O)NH-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-C(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alquil (C1-C4)-NHC(O)-, heterocicloalquil de 5-6 miembros-alcoxi (C1-C4)-, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroaril de 5-6 miembros-C(O)NH Y el otro de R² y R³ es halógeno o (C1-C6) alquilo, R⁴ es fluoro, cloro o metilo.
N(R³)CO R² es R^a R^a es H	NH-CO	NH-CO
B(R⁴)n B es un arilo de 5 elementos o 6 elementos; En donde cuando el anillo B es un triazol, se selecciona del grupo que consiste en 		A(R^a)m A es (C3-C6) cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo, heteroarilo de 5 – 6 miembros, heterocicloalquilo de 5-6 miembros
L L es Ra Ra es alifático C1-10	-CH2-	L L es CH2, CH2CH2, CH(CH3)
Z		B B es fenilo

Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

Z es 		
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto GSK2982772 para inhibir la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) (Pág. 1248)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la sustitución específica del sustituyente R¹.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sustituyente R¹ proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el documento D1 ya divulga un compuesto inhibidor de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto inhibidor de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1) alternativo?

Sin embargo, el incluir diversos sustituyentes sobre el anillo de fenilo del núcleo tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina en compuestos inhibidores de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1), ya está divulgado en D2 que se refiere a un compuesto de Fórmula (I) que puede tener diversos sustituyentes sobre la porción aromática de seis miembros del anillo fusionado (Reiv. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los sustituyentes divulgados en D2 sobre el anillo de benceno del núcleo de tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

El método de preparación de la reivindicación 18 no es inventivo al ser el método de preparación de un compuesto que no es inventivo. Adicionalmente D1 divulga el proceso de hacer reaccionar un compuesto derivado de tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina con un agente de acoplamiento RCOOH (Esquema 1, Pág. 1256) y D2 divulga procesos que comprenden como reactivos un compuesto derivado de tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepina y un agente de acoplamiento R₁CO₂H (Págs. 31 y 32).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Harris P. et al	1 a 18	Nivel inventivo
D2	WO2014125444	1 a 18	Nivel inventivo



Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2024/0008196		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/030476		02/05/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
03/05/2018				X					
Solicitante									
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 - 18
Palabras clave utilizadas	RIP1 INHIBITORS BUSQUEDA ESTRUCTURAL
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 413/14, C07D 413/12, A61P 37/02, A61P 29/00, A61K 31/553
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2022/0002374	11/03/2021	-	-	A
	NC2022/0002630	11/03/2021	-	-	A
	NC2023/0000051	06/01/2022	-	-	A
	NC2023/0012077	15/09/2022	-	-	A
ISA EPO	WO2014125444	21/08/2014	1 - 18	Reiv. 1	Y
EPO	US2017226127	10/08/2017	-	-	A
	WO2016027253	25/02/2016	-	-	A
	Harris P et al	02/02/2017	1 - 18	Pág. 1248	Y
JPO	JP2021523226	02/09/2021	-	-	A
	JP2016512488	28/04/2016	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					

Oficio N° 16625 de 12 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2024/0008196

“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: (10/09/2024)	