

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. NC2024/0008196

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

Solicitante: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.

Nuestra Ref.: P2021/200084A

RESPUESTA AL OFICIO No. 6000,
NOTIFICADO EL 29 DE ABRIL DE 2025
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 7 de diciembre de 2024. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se eliminan las Reivindicaciones 17 y 18.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho señala que la Reivindicación 17 hace referencia a un método de tratamiento, lo cual corresponde a materia no patentable.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, la Reivindicación 17 fue eliminada, por lo que considero completamente superada la objeción correspondiente.

3. a- El Despacho señala que la Reivindicación 18 carece de claridad ya que define un proceso donde se mencionan los términos “*un reactivo*”, “*una base*”, “*un disolvente*” y “*un ácido*” sin definir con detalle a que corresponden. Por ello, sugiere restringir el proceso definiendo los reactivos empleados en los procesos que son soportados por el Capítulo Descriptivo.

b- En respuesta a esta objeción, llamo nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminó la Reivindicación 18. Así las cosas, considero superada la objeción correspondiente, y que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos “*Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases*”¹ (D1), WO2014/125444 (D2) y WO2016/027253 (D3).

i) En particular, el Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de 5-Bencil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-[1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida y de 5-Bencil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-[1,4]oxazepin-3-il)oxazol-3-carboxamida para la inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor RIP1.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 yace en el sustituyente (R¹)_m sobre el anillo tetrahidrobenzo[b]-[1,4]oxazepina. Al respecto, el Despacho afirma que la inclusión del

¹ Harris, P., et al. 2017. Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(48), p. 1247-1261.

sustituyente R^1 permite la obtención de compuestos con mayor inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor RIP1.

En vista de lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que se pretende resolver a partir de la presente invención se puede formular de la siguiente forma: *¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar compuestos con mayor inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1)?*

No obstante, la inclusión de diversos sustituyentes sobre el anillo de fenilo del núcleo tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina en compuestos inhibidores de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1), ya está divulgado en D3, que se refiere a un compuesto de Fórmula (I) que en el anillo de tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina Z^2 o Z^3 corresponden a CR^2 y CR^3 donde 1 de R^2 o R^3 corresponde a (C1-C6) alcoxi.

Por tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a sustituir la porción benceno del anillo tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina con el grupo (C₁-C₆) alcoxi como lo divulga D3 en los compuestos derivados de tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina de D1, llegando al objeto de la Reivindicación 1 de forma obvia.

Adicionalmente, el Despacho menciona que las Reivindicaciones 2 a 16 dependientes no poseen alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 1, por ello, también carecen de nivel inventivo.

ii) Por otro lado, el Despacho afirma que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida por la Reivindicación 18, ya que divulga procesos para obtener compuestos fusionados benzoazepin-il-carboxamida útiles como inhibidores de proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor RIP1.

La diferencia entre la invención reclamada en la Reivindicación 18 y el proceso divulgado en D1, yace en la etapa de hacer reaccionar el compuesto aminoprottegido con un reactivo que contiene R^1 . Sin embargo, el Despacho afirma que no hay evidencia de que la diferencia mencionada proporcione un proceso que permita la obtención de algún compuesto con efectos técnicos diferentes a los proporcionados por el objeto de D1, considerando que este documento ya divulga procesos para obtener un compuesto inhibidor de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor RIP1.

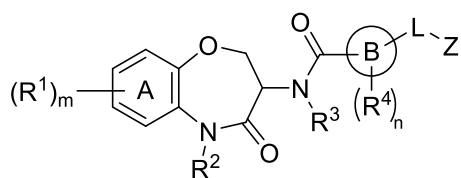
A partir de lo anterior, el Despacho menciona que el problema técnico que se pretende resolver por medio de la presente invención se puede formular como: *¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de proporcionar un proceso alternativo que permita obtener un compuesto inhibidor de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP1)?*

No obstante, hacer reaccionar el compuesto de partida derivado de benzoazepin carboxamida con un reactivo que comprenda R^1 ya está divulgado en D2. Asimismo, este documento menciona la desprotección de compuestos aminoprotectidos y posterior reacción con un ácido para formar el compuesto amida.

En consecuencia, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a sustituir la porción benceno del núcleo benzoazepina mediante la reacción con un reactivo que comprenda R^1 como se divulga en D2 en los compuestos de D1, para así llegar de manera obvia al objeto de la Reivindicación 18.

b- i) En primer lugar, es necesario reiterar las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como se detalla en el primer punto del presente memorial. En particular, y con la finalidad de agilizar el trámite se eliminó la Reivindicación 18 objetada.

ii) En segundo lugar, es importante señalar que la Reivindicación 1 de la presente invención reclama un compuesto, que tiene una Fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, particularmente, m es de 1 a 4 y R^1 es:

- a) $-C\equiv CH$, o
- b) un **grupo -conector- R^6** , en donde el conector es R^a , siempre que R^a no sea H o D, y
- c) R^6 es R^b , $-C(R^f)_3$ o $-C(R^f)=C(R^f)_2$.

En este orden de ideas, si R^1 no es $-C\equiv CH$, el grupo “conector” de R^1 debe seleccionarse de R^a , siempre y cuando no sea H o D, en donde R^a es un grupo alifático C_{1-10} , un grupo haloalifático C_{1-10} , un grupo aromático C_{5-10} o un grupo heterocíclico C_{3-6} . De este modo, cuando R^1 no es $-C\equiv CH$, de acuerdo con la Reivindicación 1 tiene un grupo conector como

se indicó anteriormente unido a R^b , $-C(R^f)_3$ o $-C(R^f)=C(R^f)_2$. Ninguno de los compuestos divulgados en D1 tiene un sustituyente correspondiente a R^1 que esté comprendido dentro de la definición de R^1 en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Ahora bien, el Despacho afirma que D3 divulga compuestos de Fórmula (I) en donde el anillo de tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina tiene un grupo alcoxi C_{1-6} . No obstante, la definición de R^1 en la presente invención no comprende un grupo alcoxi C_{1-6} , toda vez que el grupo conector debe estar presente entre la porción benzeno del anillo tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina y el grupo R^6 . Por lo tanto, incluso si la persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2 como menciona el Despacho, aún así no podría llegar de manera obvia e inequívoca a la presente invención.

iii) Teniendo en cuenta lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². Asimismo, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”³ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia, guiada por las enseñanzas de D1 en combinación con D3, no habría llegado a los compuestos específicamente reclamados en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, ni mucho menos podría tener una expectativa razonable de que tales compuestos exhibirían la actividad biológica evidenciada en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. En efecto, incluso si la persona medianamente versada en la materia a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 llegara al patrón de sustitución específico de los compuestos reclamados, (lo cual no es el caso) dicha persona habría tenido que recurrir a experimentación adicional excesiva para comprobar la actividad inhibitoria del supuesto compuesto obtenido.

iv) En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de los compuestos reclamados en la presente invención no habrían podido ser

² Comunidad Andina de Naciones. 2022. Manual Andino de Patentes. Sección 11.11.1

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. Finalmente, y **sólo a título ilustrativo**, me permito destacar que las Oficinas de Patentes de Estados Unidos, Europa y Japón han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países **no son vinculantes**, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su primer examen de fondo han sido resueltas. Por consiguiente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y, por lo tanto, solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.