

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 15 de febrero de 2001, bajo el número 01 12068, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "INDOLINONAS SUSTITUIDAS CON PIRROLES INHIBIDORAS DE PROTEINQUINASAS", contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que mediante memorial presentado por el solicitante, se informa sobre el cambio de apoderado de la sociedad SUGEN INC., de esta manera el doctor Carlos R. Olarte, será el representante legal para todos los asuntos de propiedad industrial de la sociedad antedicha, ya que cumple con los requisitos legales. Una vez analizados los documentos allegados por el solicitante, el poder otorgado por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY., al doctor Carlos R. Olarte, no surte efectos legales para la solicitud bajo estudio ya que no se encuentra dentro de la actuación administrativa documento de cesión alguno, por lo tanto se tendrá como único solicitante a la sociedad SUGEN INC.

CUARTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en cuatro oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

QUINTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 22 de enero de 2007, 29 de mayo de 2007, 29 de octubre de 2007 y el 1 de junio de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Adicionalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

SEXTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "... para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
Por la cual se niega una patente de invención

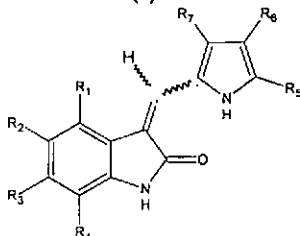
Rad. N° 01 12068

SEPTIMO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 8, contenidas en los folios 1106 y 1007 del expediente en estudio, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

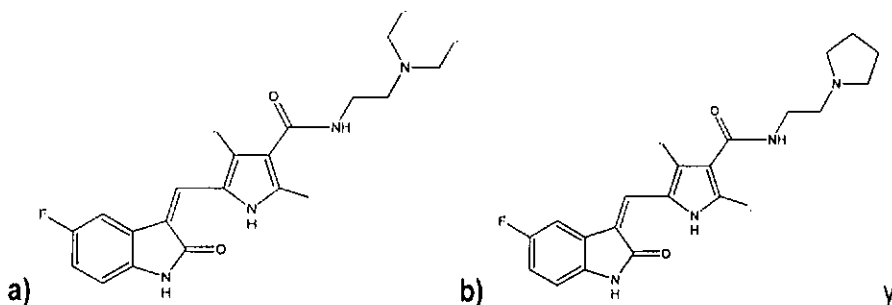
1. Objeto de la invención

1.1. En las reivindicaciones

La presente solicitud de patente de invención reclama, en sus reivindicaciones 1 a 7, un compuesto de fórmula (I):



En particular se reivindican los compuestos:



c) La sal L-malato de la (2-dietilaminoetil) amida del ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

La reivindicación 8 reclama, una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1, 5 ó 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

1.2. Sustento descriptivo

La presente solicitud tiene como objeto compuestos derivados de 2-indolinona sustituidos con 3-pirroles que se identifican por su capacidad de modulación de las protein-quinasa (PK). El solicitante señala como parte del problema técnico que respecto del cáncer, dos de las hipótesis más importantes para explicar la proliferación celular excesiva que conduce al desarrollo de tumores se relacionan con funciones reguladas por la PK. Se sugiere que el crecimiento de células

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4'

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

malignas resulta de una ruptura en los mecanismos que controlan la división y/o diferenciación celular. Se ha demostrado que los productos proteicos de una cantidad de proto-oncogenes están involucrados en las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Estos productos proteicos de proto-oncogenes incluyen los factores de crecimiento extracelulares, los receptores de factores de crecimiento transmembrana PTK (RTK), las PTK citoplasmáticas (CTK) y las STK citosólicas.

La presente solicitud hace un esfuerzo por identificar moléculas con actividad inhibidora de las protein-quinasas para el tratamiento del cáncer mediante el diseño de compuestos con estructura derivada de las 2-indolinonas sustituidas con pirroles.

2. Determinación del Estado de la Técnica

2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de febrero de 2000, que corresponde a la fecha de prioridad de la solicitud bajo estudio. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 1262 del expediente en estudio.

2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9807695	"Indolinone combinatorial libraries and related products and methods for the treatment of disease"	26/02/1998
D2	WO9850356	"2-Indolinone derivatives as modulators of protein kinase activity"	12/11/1998

Anterioridades D1 y D2 en los Folios 1063 a 1081

3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "se considerará que una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274¹

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende “todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

“Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el ‘estado de la técnica’, en el primero, se coteja la invención con las ‘anterioridades’ existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención.”¹

Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando los documentos encontrados en el estado de la técnica, las reivindicaciones presentadas por el solicitante carecen de nivel inventivo, por las razones que se argumentan a continuación:

El requisito de altura inventiva se evaluó por comparación entre los elementos característicos de los compuestos reivindicados y aquellos revelados por el estado del arte, empleando la aproximación problema-solución y a partir de las enseñanzas técnicas reveladas por los documentos WO9807695 (llamado D1 de aquí en adelante) y el documento WO9850356 (llamado D2 de aquí en adelante).

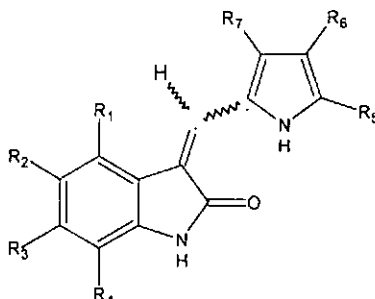
Se reivindican compuestos de fórmula (I):

¹ Proceso 192 IP 2005.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
 Por la cual se niega una patente de invención

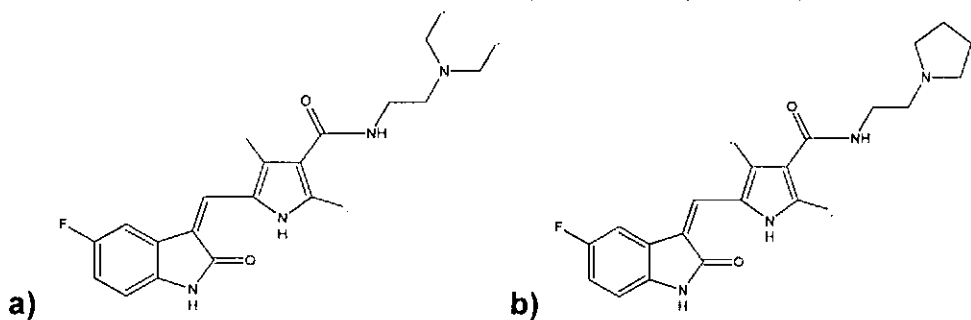
Rad. N° 01 12068



Para los cuales:

- R^1 es -H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_r R^{16}$ y $-C(O)NR^8 R^9$
- R^2 es -H, halo, fenilo, $-S(O)_2 NH$ fenilo y $-SO_2 NH$ piridinilo
- R^3 es -H, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fenilo, piridilo y $-C(O)R^{15}$
- R^4 es -H
- R^5 es -H y alquilo C_{1-4}
- R^6 es $-C(O)R^{10}$
- R^7 es -H, alquilo C_{1-4} y fenilo
- R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre -H, alquilo C_{1-6} y fenilo
- R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_n R^{12}$, donde n es 1, 2 ó 3
- R^{11} es -H
- R^{12} es alcoxi C_{1-4} , $-C(O)R^{15}$, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperazina, imidazol-2-ona, piridin-2-ona, tetrahidropirimidin-2-ona, 2-oxo-azepan y $-NR^{13} R^{14}$
- R^{13} y R^{14} se seleccionan del grupo formado por -H, alquilo C_{1-4} , o R^{13} y R^{14} se pueden combinar para formar un grupo $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ y $-(CH_2)_2 N(CH_3)(CH_2)_2-$
- R^{15} se selecciona del grupo formado por -H, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y fenoxi
- R^{16} se selecciona del grupo formado por -OH, $-C(O)R^{15}$
- r es 2 ó 3

En especial, se pretende protección para las especies químicas:



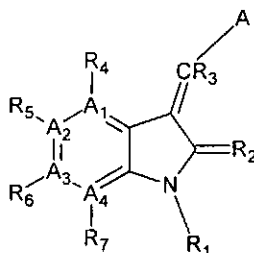
c) La sal L-malato de (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

El estado del arte previo a la invención, según lo demuestra la anterioridad D1, revela estructuras que presentan el núcleo de fórmula (III):



Para el que:

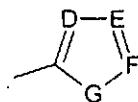
R₁ es H o alquilo

R₂ es oxígeno o azufre

R₃ es H

R₄, R₅, R₆ y R₇ se eligen de manera independiente entre H, alquilo, alcoxi, aril, ariloxi, alcaril, alcariloxi, halógeno, trihalometil, entre otros.

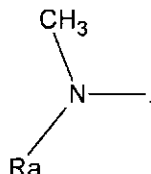
A₁, A₂, A₃ y A₄ se eligen de manera independiente entre C o N



A representa un anillo: donde D, E, F y G son átomos de nitrógeno, carbono o azufre.

A es un anillo de cinco miembros de tipo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en: tiofeno, pirrol, pirazol, isoxazol, imidazol, 1,2,3-triazol, oxazol, tiazol, entre otros.

El anillo **A** se sustituye además en las posiciones 4, 5 y 6 por una amina que presenta la siguiente estructura:



Para la cual:

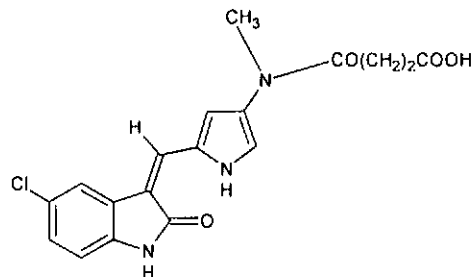
Ra es CO(CH₂)₂COOH, arilo, alquilo o contiene un grupo COOH, OH o NH₂

De esta manera, al sustituir dentro de la estructura los grupos más representativos se tienen compuestos que presentan los siguientes elementos característicos:

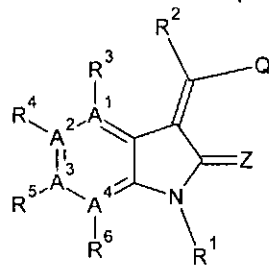
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4
 Por la cual se niega una patente de invención

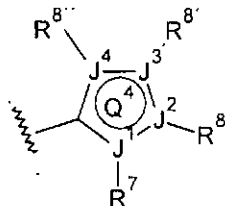
Rad. N° 01 12068



La anterioridad D2 revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



Para la cual:



Q es

Z es oxígeno

R¹ es -H

R² es -H

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es -H, alquilo, alcoxi, arilo, halo, entre otros.

A¹, A², A³ y A⁴ es carbono o nitrógeno y en el caso que es nitrógeno no existen **R³, R⁴, R⁵ y R⁶**

B¹ y B² son elegidos entre N y O

J¹ es O, N o S

J², J³ y J⁴ son elegidos de manera independiente del grupo que consiste entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre

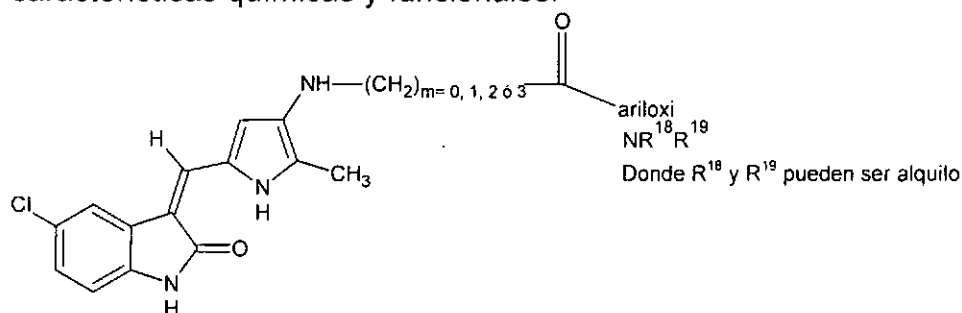
R⁷, R⁸, R^{8'}, R^{8''}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} son elegidos de manera independiente entre H, alquilo, trihalometilo, N-sulfonamido, C-amido, N-carbamoil, O-carbamoil, NR¹⁸R¹⁹ (para el que **R¹⁸** y **R¹⁹** pueden ser elegidos de manera independiente entre H, alquilo, C-carboxi, carbonilo, acetilo, sulfonilo y puede estar combinado con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros), -W(CH₂)_mC(=Y)T (para el que **W** es elegido entre N, O y S; **m** es un número elegido entre 0, 1, 2 ó 3; **Y** es elegido entre O y S; **T** es un grupo -OH, alcoxi, arilo, O-carboxi, -NR¹⁸R¹⁹).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
 Por la cual se niega una patente de invención

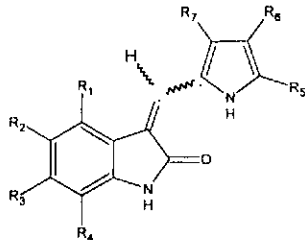
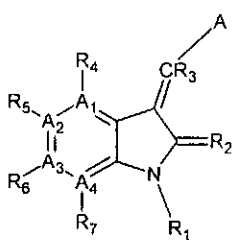
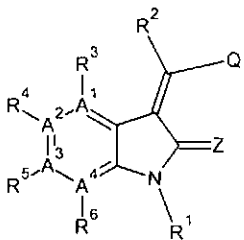
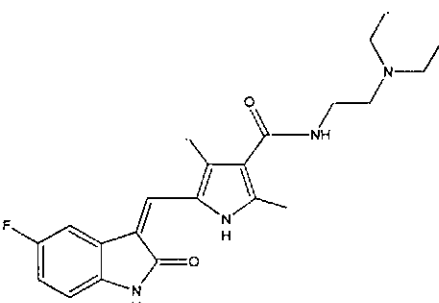
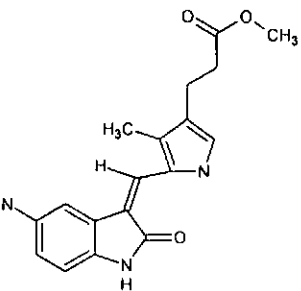
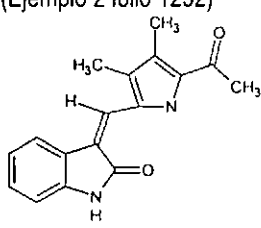
Rad. N° 01 12068

De esta manera al reemplazar los radicales por las connotaciones más representativas reveladas en el antecedente D2 se tienen compuestos con las siguientes características químicas y funcionales:



Al comparar los elementos técnicos característicos de la fórmula 1 y de las especies químicas reivindicadas junto a las enseñanzas del estado del arte reveladas en D1 y D2, fue posible establecer las siguientes diferencias técnicas:

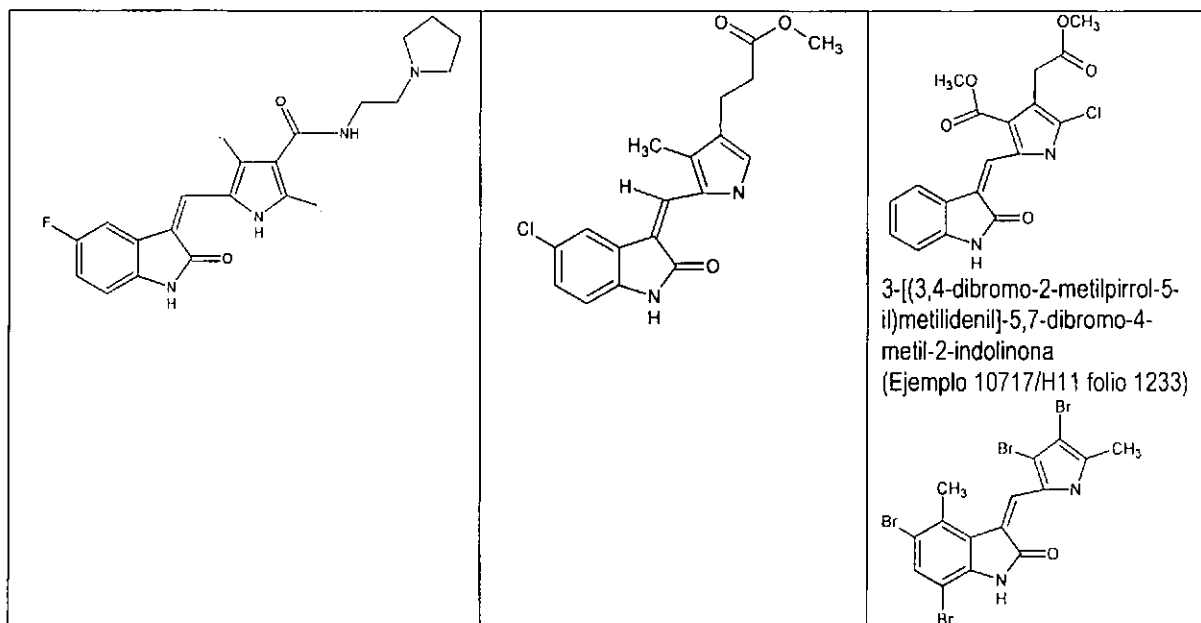
Tabla 1:

Materia Reivindicada	D1 (WO9807695)	D2 (WO9850356)
Cláusula 1: 		
Cláusulas 5 y 7: 	Folio 1072 Tabla 10. 	3-(2-acetil-3,4-dimetilpirrol-5-metilidenil)-2-indolinona (Ejemplo 2 folio 1232)  3-(2-cloro-4-metoxycarbonil-3-metoxycarbonilmetil-pirrol-5-metilidenil)-2-indolinona (Ejemplo 7 folio 1232)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068



Con respecto a D1 la diferencia estriba en que A corresponde a un grupo $-NCH_3R_a$ donde R_a es $-CO(CH_2)_2COOH$, arilo, alquilo o contiene un grupo $-COOH$, $-OH$ o $-NH_2$. Es decir, el grupo amido de la cadena lateral que se enlaza al anillo de pirrol lo hace por el átomo de nitrógeno y no por el carbono carbonílico.

Respecto, al documento D2 la diferencia estriba en que el sustituyente R^8 puede ser un grupo C-amido sin que incluya una sustitución adicional alquil-amino o alquil-heterociclo como en el caso de las especies reivindicadas en las cláusulas 5 y 7. O eventualmente puede ser $NR^{18}R^{19}$ donde R^{18} y R^{19} puede ser carbonilo y alquilo o un anillo heteroalíclico de 5 ó 6 miembros, pero en este caso, el enlace al anillo de pirrol se efectúa por medio del átomo de $-N$ y no por el átomo de carbono del grupo carbonilo como en el caso del sustituyente R_6 de la fórmula Markush. R^8 en D2 también puede ser $-W(CH_2)_mC(=Y)T$ donde W es $-N$, m es un número elegido entre 0, 1, 2 ó 3, Y es O y T es un grupo alcoxi, ariloxi, O-carboxi o $-NR^{18}R^{19}$. Es decir, en este caso también el enlace al anillo de pirrol se efectúa mediante el átomo de $-N$ y no por el átomo de carbono carbonílico.

Ahora bien, el problema técnico objetivo, tiene como fundamento el diseño y desarrollo de estructuras químicas alternativas que presenten actividad como inhibidores de las quinasas PDGFRb y VEGFR2.

No obstante, el problema técnico parece haber sido resuelto por los compuestos revelados en los antecedentes, en especial por los que enseña el documento D2 que presentan el sustituyente carbamoilo en la posición 3 del anillo de pirrol y de otros que se publican las Tablas 7 y 8 del folio 1075 que hacen referencia a la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

actividad de 2-indolinonas sustituidas en posición 3 por metilidenil-pirrol y cuyo sustituyente es de tipo carboxilo, como inhibidores de la actividad del grupo de quinasas relacionadas con el factor de crecimiento endotelial EGFR, y con el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR.

De igual manera, las enseñanzas reveladas por D1 dejan entrever que estructuras que conservan el núcleo de indolinona sustituida por metiliden-pirrol y con radicales tipo carboxamido en la posición 3 del anillo de pirrol, presentan actividad sobre el grupo de protein quinasas conformado por: Fik, FGFR, PDGFR y raf.

Así las cosas, al estudiar en conjunto o de manera independiente las enseñanzas de los antecedentes técnicos D1 y D2 es posible anticipar tanto los elementos estructurales y funcionales de los compuestos reivindicados como el efecto técnico atribuido a las estructuras, debido a que su actividad como anticancerígenos y moduladores de procesos inflamatorios en enfermedades como artritis, ha sido estudiada desde la década del 90.

Para ilustrar este hecho se remite al solicitante al contenido de la tabla 10 del antecedente D1 (folios 1072 y 1073) y de las tablas 7 y 8 del antecedente D2 (folio 1075) en las que se incorporan datos de concentración mínima inhibitoria IC₅₀ como medida de la actividad de los derivados de pirrol-metilen-indolinona sobre un grupo de enzimas pertenecientes a las protein quinasas. Así, en virtud de los conocimientos que revela el estado del arte más cercano a la invención era posible derivar las características de la materia reivindicada y en consecuencia una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de diseñar moléculas como las reivindicadas, tomando como punto de partida las enseñanzas de los antecedentes D1 y/o D2, por lo que la materia reivindicada carece de altura inventiva y no constituye un salto cualitativo en la regla técnica.

Ahora bien, un técnico medio en la materia, sobre la base de la totalidad de los conocimientos recogidos en los documentos D1 y D2 habría reconocido la posibilidad de modificar el sitio de unión al radical carbamoilo, sin que ello generara alteración alguna en la actividad farmacológica de las moléculas, ya que D2 presenta la opción de sustituir la posición 3 del anillo de pirrol exclusivamente por un grupo carboxamido enlazado a través del carbono carbonílico sin que se modifique la actividad, o eventualmente por un grupo carboxamido sustituido por alquilo o arilo, por lo que la diferencia técnica hallada no es evidencia de un efecto técnico inesperado.

En conclusión, la materia de invención de la solicitud, carece de nivel inventivo, ya que se deriva de manera evidente del estado de la técnica y puede ser obvia para un técnico de nivel medio versado en la materia. Por tanto, no cumple con las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

disposiciones del artículo 18 de Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante señala que *“D1 revela muchas estructuras genéricas, cada una de las cuales presenta sustituyentes opcionales que pueden ser combinados en innumerables combinaciones (sic). A manera de ilustración, adjunto al presente memorial (como ANEXO 1) un reporte de SciFinder, un servicio de Chemical Abstracts Service (CAS), que extrae compuestos de las publicaciones y proporciona su estructura química, en donde se evidencia que SciFinder encuentra 1325 ejemplos específicos en D1, en donde la mayoría de indolinonas allí reveladas no se encuentran sustituidos por pirrol sino por fenilo u otro grupo. Así las cosas, para un persona medianamente versada en la materia es difícil, a partir de la simple lectura de D1, determinar cuáles son los compuestos allí revelados”*.

“Es evidente que sólo una pequeña fracción de los compuestos revelados en D1 están sustituidos por pirrol (ver anexo 1), y de estos, muchos presentan estructuras de anillos fusionados y/o unidos a la posición equivocada del anillo de pirrol. De la pequeña cantidad de ejemplos que indolinonas (sic) sustituidas por pirrol de D1, los únicos sustituyentes en el anillo de pirrol son H, alquilo, halógeno, éster o alquilester. En las estructuras genéricas de D1 en las que el grupo unido en la posición 3 de la indolinona es usualmente un anillo A (ver página 36), la amida se encuentra enunciada entre un sinnúmero de posibles sustituyentes (aunque no una alquilaminoamida como en la presente invención); sin embargo, cuando A se limita a pirrol, los únicos sustituyentes posibles, aún en la estructura genérica, son hidrógeno, alquilo, halógeno, éster y alquilester.”

De acuerdo con los argumentos del solicitante, las enseñanzas del documento D1 no son suficientes para desvirtuar el nivel inventivo de la materia reivindicada, por el hecho de que en su divulgación no se encuentran algunas especies químicas ejemplificadas que de manera general han sido contempladas dentro de las modalidades de la fórmula Markush. Esta situación no es consecuente con la práctica recurrente en materia de patentes de acudir a la simbología Markush para definir el contenido y alcance de un grupo inventivo, asociado a una serie de compuestos químicos que comparten una estructura anular.

Al respecto es preciso señalar, que no porque sea necesario realizar los correspondientes reemplazos sobre la estructura anular que agrupa un concepto inventivo se deja de ser acreedor a un posible derecho de exclusividad sobre la materia allí definida, tanto en su contenido como en su alcance estructural y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

funcional, obviamente partiendo del presupuesto de que dicho concepto inventivo y unificador cumple con los requisitos de patentabilidad.

El solicitante se encuentra de acuerdo con la utilización de la práctica Markush sólo para el evento de la definición de la materia en un pliego reivindicatorio, situación que permite entrever la forma en que ha definido su invención, ya que ha recurrido a la práctica Markush para definir la materia pretendida. Sin embargo, no considera divulgación suficiente del estado del arte la materia que revelan los documentos de patente.

Para este Despacho, es claro que el argumento esbozado por el solicitante resulta a todas luces contradictorio con la forma como ha reivindicado su invención desde el momento en que presentó el primer pliego reivindicatorio ante esta administración y con la forma como divulga la invención en la memoria descriptiva de la solicitud.

Como se ha señalado, una persona con conocimientos medios en la materia técnica se encontraba en capacidad de derivar los elementos característicos de los compuestos reivindicados a partir de las enseñanzas del estado del arte, toda vez que los compuestos revelados por cada uno de los antecedentes D1 o D2 conservan los elementos funcionales de la estructura 2-indolinona sustituida en posición 3 por metilen-pirrol sustituido, así como su actividad farmacológica. Y contrario a las afirmaciones del solicitante el anexo SciFinder emitido por el Chemical Abstracts Service (CAS) lo que permite concluir es el profundo contenido y alcance de la invención revelada por el documento de patente WO9807695, sin embargo, su extensión no resulta oponible para que sea descartada como documento y arte próximo a la materia reivindicada.

Por otra parte, aún cuando los compuestos que presentan sustitución tipo pirrol constituyan una fracción de la divulgación que presenta el documento WO9807695 –D1–, esta situación no es argumento para que deje de ser considerado arte próximo y cercano a los compuestos reivindicados.

Aunque el solicitante desestime que el radical Ra que sustituye el grupo amino sobre la posición del anillo de pirrol sólo corresponda a $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, arilo, alquilo, COOH , OH o NH_2 , para esta Superintendencia es clara la semejanza estructural de estos sustituyentes con el grupo carboxamido que sustituye la misma posición en los compuestos reivindicados. Así, aún cuando las enseñanzas del documento D1 sólo sean una fracción es evidente que a partir de la divulgación de los elementos estructurales que realiza este documento, una persona con conocimientos medios en la materia técnica se encontraba en capacidad de derivar los elementos característicos de los compuestos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

reivindicados, por lo que no se puede considerar que la materia cumple en estricto sentido con el requisito de altura inventiva.

Afirma el solicitante que *“Con respecto a la Tabla 13 de D1, los compuestos que presentan un sustituyente pirrol se encuentran ilustrados específicamente en 10717/04, 10717/A04, 10717/A11, 10717/B4, etc. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, ninguno de dichos compuestos presenta una amida como sustituyente en el anillo de pirrol. Ahora, al evaluar la actividad de estos compuestos en la Tabla 14, se encuentra que los mismos no presentan actividad o presentan una actividad insipiente sobre FLK quinasa, y sólo una actividad moderada sobre quinasa EGFR o Met”*.

“Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, con la tarea de desarrollar un compuesto con actividad inhibitoria sobre VEGFR y PDGFR, no habría encontrado motivación alguna para seleccionar y modificar alguno de los compuestos de D1, que enseñan ser más activos sobre otro tipo de quinastas, y cuyo efecto sobre PDGFR es completamente desconocido. Particularmente, en vista de los datos presentados previamente, las indolinonas sustituidas con pirrol, con grupos éster como sustituyentes del anillo de pirrol (según D1), presentaron inhibición de PDGFR muy pobre”.

Frente a lo anterior, es preciso señalar que no sólo se encuentran tres ejemplos con sustituciones tipo pirrol sobre el anillo de 2-indolinona, existe otro grupo de compuestos frente a los cuales el solicitante ha omitido pronunciarse, toda vez que los datos de porcentaje de inhibición frente a Flk quinasa, EGFR y Met quinasa son significativos.

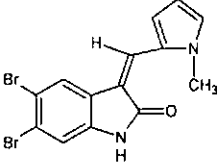
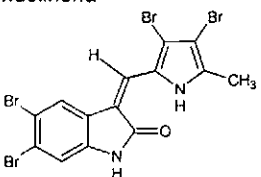
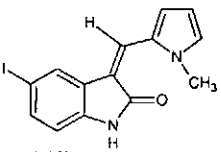
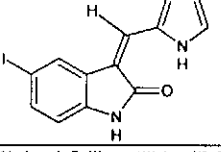
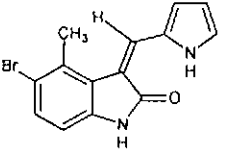
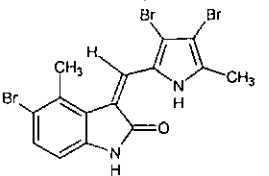
Para ilustrar el hecho antes descrito, se remite al contenido de la tabla que a continuación se presenta ya que los ejemplos 10717/B09, 10717/C09 y 10717/C11, esto es, el segundo grupo de compuestos con sustituyente de metilén-pirrol presentan porcentaje de inhibición incluso del 77,1% sobre Flk quinasa en el caso de la estructura 10717/C09 o del 78,3% sobre EGFR y del 88,8% sobre Met quinasa en el caso de 10717/B09. Es decir, resultados considerables sobre los cuales el solicitante no se pronuncia, aún cuando de manera general desestima los resultados de las pruebas con base exclusivamente en los datos reportados para 10717/B09, 10717/C09 y 10717/C11.

Tablas 13 y 14. Estructura – actividad antecedente D1 (folios 1235 a 1237 de la solicitud)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

CÓDIGO	NOMBRE	Flk quinasa % Inhibición	EGFR % Inhibición	Met quinasa % Inhibición
10717/A04	3-[(1-metilpirrol-2-il)metilidenil]-5,7-dibromo-2-indolinona 	-4,5	29,0	37,4
10717/A11	3-[(3,4-dibromo-2-metilpirrol-5-il)metilidenil]-5,7-dibromo-2-indolinona 	-5,8	59,9	64,8
10717/B04	3-[(1-metilpirrol-2-il)metilidenil]-5-yodo-2-indolinona 	-18,3	10,3	70,0
10717/B09	3-[(pirrol-2-il)metilidenil]-5-yodo-2-indolinona 	-40,7	78,3	88,8
10717/C09	3-[(pirrol-2-il)metilidenil]-5-bromo-4-metil-2-indolinona 	77,1	8,1	47,7
10717/C11	3-[(3,4-dibromo-2-metilpirrol-5-il)metilidenil]-5-bromo-4-metil-2-indolinona 	4,6	67,3	71,8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

De acuerdo al cuadro anterior, podemos observar que el receptor del factor de crecimiento epidermal EGFR es una proteínquinasa que posee un dominio intracelular y está sobre expuesto en una gran variedad de tumores sólidos, por lo que su inhibición es una medida de la actividad de los compuestos como agentes anticancerígenos. Y dado que el EGFR es indispensable en la proliferación celular e interviene en los procesos relacionados con la progresión del tumor, como son adhesión celular, invasión y angiogénesis.

Ahora bien, no entiende este Despacho cuál es el fundamento técnico sobre el cual basa el solicitante su argumentación, para afirmar que ésta no es una motivación suficiente para un experto en la materia para diseñar compuestos con características estructurales similares y con la expectativa de actividad anticancerígena, cuando la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF depende de la actividad del receptor del factor de crecimiento epidermal y por ende, de una estructura con actividad inhibidora del EGFR necesariamente se espera una incidencia y efecto sobre el VEGF².

Por su parte, el documento D2 hace referencia a los resultados de las pruebas de inhibición sobre la proteínquinasa FLK, PDGFR, EGFR y si bien es cierto dichos resultados de IC₅₀ no resultan tan alentadores debido a que en la mayoría de los casos son mayores a 100µM, existe evidencia de su actividad y esta evidencia fue confirmada en una gran variedad de estudios realizados durante la década del 90, los que aseguran la actividad de 3-[(3 o 4-carboxietilpirrol-2-il)metilidenil]indol-2-ones como inhibidores de los receptores de tirosin quinasas VEGF, FGF y PDGF.

Este Despacho se refiere en particular a las publicaciones "*Design, synthesis and evaluations of substituted 3-[(3- or 4-carboxyethylpyrrol-2-yl)methylidenyl]indolin-2-ones as Ihibitors of VEGF, FGF, and PDGF Receptor Tyrosine Kinases*³" de fecha 19/11/1999 y "*Synthesis and biological evaluations of 3-substituted indolin-2-ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases*⁴" de fecha 09/06/1998. En el resumen de la primera publicación se indica que en caso de los compuestos indolin-2-ona

² Corey K. Goldman, et al. "Epidermal Growth Factor Stimulates Vascular Endothelial Growth Factor Production by Human Malignant Glioma Cells: A model of Glioblastoma Multiforme Pathophysiology". Molecular Biology of the Cell. Vol. 4, 121-133, January 1993.

³ Li Sun, et al. "Design, synthesis and evaluations of substituted 3-[(3- or 4-carboxyethylpyrrol-2-yl)methylidenyl]indolin-2-ones as Ihibitors of VEGF, FGF, and PDGF Receptor Tyrosine Kinases". Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42 (25), pp 5120-5130. November 19, 1999.

⁴ Li Sun, et al. "Synthesis and biological evaluations of 3-substituted indolin-2-ones: A Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors That Exhibit Selectivity toward Particular Receptor Tyrosine Kinases". Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41 (14), pp 2588 – 2603. June 9, 1998.

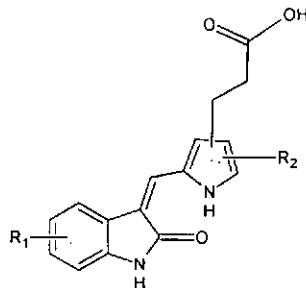
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

sustituidas en posición 3 se han encontrado valores de IC_{50} en el orden nanomolar, en particular frente a la inhibición de las tirosin quinasas PDGF-R, FGF-R y Flk-1. En especial se hace referencia al compuesto 1 que presenta valores de IC_{50} de 20 y 30 nM frente a VEGF-R2 (Flk-1/KDR) y FGF-R1 respectivamente. Y en del compuesto 16f se publica un valor de IC_{50} de 10nM frente al receptor de tirosin quinasa PDGF-R. Tanto el compuesto 1 como el compuesto 16f se derivan de la fórmula Markush que a continuación se presenta:



En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia, con la tarea de desarrollar un compuesto con actividad inhibitoria sobre VEGFR y PDGFR, contaba con amplia información sobre las características estructurales de los núcleos de 2-indolinonas sustituidas en posición 3 con actividad anticancerígena, ya que el documento D1 presenta una biblioteca amplia de compuestos con potente actividad sobre protein-quinasas y además de dicha publicación existía amplia bibliografía técnica que corroboraba los hallazgos de SUN y colaboradores (inventor relacionado en D1 e investigador que publicó sus hallazgos en el artículo: *"Design, synthesis and evaluations of substituted 3-[(3- or 4-carboxyethyl)pyrrol-2-yl)methylidene]indolin-2-ones as inhibitors of VEGF, FGF, and PDGF Receptor Tyrosine Kinases"*).

De esta manera, los argumentos del solicitante sobre la motivación que encontraba una persona versada en ciencias farmacéuticas para diseñar compuestos como los reivindicados es clara y evidente a partir de los documentos del estado del arte D1 y D2, dado que los mismos inventores reiteraron sus resultados iniciales en artículos publicados en la revista Journal of Medicinal Chemistry, por lo que el resultado en términos de actividad que se atribuye el solicitante constituye un resultado obvio y no completamente desconocido como equivocadamente lo ha argumentado sino por el contrario, ha sido ampliamente estudiado.

Señala el solicitante que *"De otra parte, aún cuando D2 revela compuestos que son estructuralmente similares a los de la presente invención, que corresponden a 3-((pirrol-2-il)metilideno)indolin-2-onas, D2 no proporciona enseñanzas o*

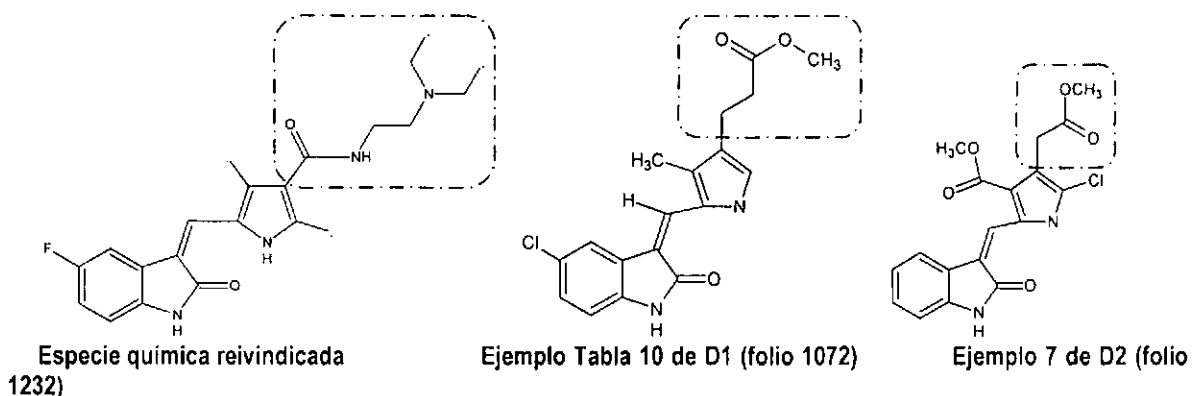
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

sugerencias respecto al uso de un grupo alquil-carboxamida sustituido en la posición 3 del anillo de pirrol”.

Frente a lo anterior, es preciso señalar que en la divulgación del documento D2 existen varios ejemplos que permiten evidenciar la obviedad de las modificaciones que presenta el solicitante para el compuesto reivindicado (ver esquema comparativo), por lo que no es cierto que el anillo revelado en esta anterioridad no presente un sustituyente alquil-carboxilo sobre la posición 3 del anillo de pirrol.



Por otra parte, aún cuando se presentan sólo un par de ejemplos en **D2** para ilustrar la sustitución de la posición 3 del anillo de pirrol, el solicitante olvida que en la definición que acompaña el pliego reivindicatorio de dicho antecedente se propone la opción de tener grupos C-amido en esa posición, por lo que sus argumentaciones tampoco se ajustan a la realidad del contenido divulgado en **D2** (ver folio 1080, línea 28, en donde se establecen las connotaciones químicas y funcionales del radical R8' presente sobre el anillo de pirrol.

Manifiesta el solicitante que *“Nuevamente, deseo señalar que el concepto inventivo clave involucrado en la presente invención corresponde precisamente al grupo amida (R⁶) que sustituye el anillo de pirrol de los compuestos de la invención. Como lo demuestra la siguiente tabla, la presencia del grupo amida proporciona una mejor actividad, en comparación con compuestos que tienen sustituyentes diferentes en esa posición”.*

“En gracia de discusión, aunque los compuestos de la presente invención compartan un núcleo común con otros compuestos correspondiente a indolinonas sustituidas con pirrol, la sustitución de la posición 3 del anillo de pirrol en la presente invención (R⁶) resulta completamente novedosa e inventiva, pues compuestos similares del estado del arte, que a lo sumo presentan un grupo éster (-C(O)OR) como en los compuestos ilustrados en la anterior tabla, enseñan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

claramente que el reemplazo de dicho éster o alquil en la posición 3 por un grupo amida, proporciona un incremento significativo en la actividad, produciendo compuestos altamente útiles en la inhibición de ambas kinasas (4 órdenes de magnitud para PDGFR y 2 órdenes de magnitud para VEGFR2), lo que significa una importante ventaja en la terapia anticancerígena”.

El solicitante reitera que el sustituyente carboxamida de la posición 3 sobre el anillo de pirrol es la causa y origen fundamental de la actividad anticancerígena de las estructuras de indolil-2-ona sustituidas en posición 3 por metililidenil-pirrol, cuando se ha comprobado que incluso estructuras que presentan como sustituyentes grupos metilo en dicha posición conservan la actividad anticancerígena, producto de la inhibición de la actividad de los receptores de tirosin-quinasas.

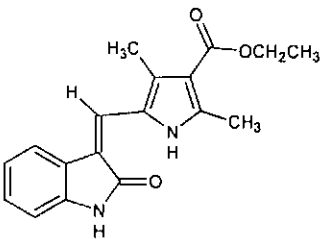
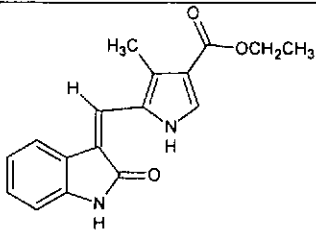
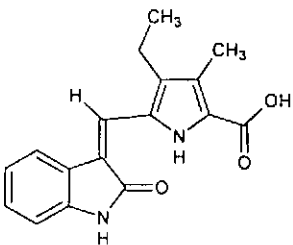
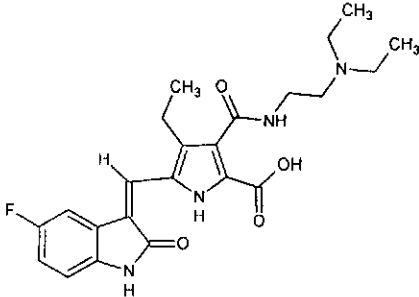
Tanto la publicación D1 como los artículos que sobre actividad han publicado los inventores de los compuestos allí revelados, coinciden en afirmar que aún con sustituyentes éster se presenta la actividad inhibidora sobre los receptores de tirosin-quinasa PDGFR con concentraciones mínimas inhibitorias de orden nanomolar (10 nM), como es el caso del compuesto 16f que responde a la estructura Markush de la publicación “*Design, synthesis and evaluations of substituted 3-[(3- or 4-carboxyethylpyrrol-2-yl)methylidenyl]indolin-2-ones as inhibitors of VEGF, FGF, and PDGF Receptor Tyrosine Kinases*”². Y dado que el compuesto de referencia reivindicado por el solicitante, sobre el cual sustenta todo su argumento de nivel inventivo, presenta una concentración mínima inhibitoria (IC_{50}) de orden micromolar de $0,008 \pm 0,002$, que traducida a nanomoles evidencia un resultado equivalente al revelado por las investigaciones de SUN y colaboradores, es decir, $8,0\text{ nM} \pm 2$ ya que $1\text{ }\mu\text{M} = 1000\text{ nM}$, es claro que el argumento sobre la reducción en los órdenes de magnitud requeridos para alcanzar la actividad farmacológica no constituye un indicio de altura inventiva, toda vez que no es un efecto inesperado sino anticipado.

Es preciso ver la tabla que acompaña los memoriales de respuesta aportados por el solicitante en las fechas 29/10/2007 (folios 1049 y 1050) y 01/06/2009 (folio 1102) que a continuación se transcribe en su totalidad:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

Compuesto	PDGFRb IC ₅₀ (μM) ²	VEGFR2 IC ₅₀ (μM) ³
	>100	0,578 ± 0,035 (n=2)
	>100	0,465 ± 0,068 (n=2)
	>100	>10 (n=2)
COMPUESTO REIVINDICADO 	0,01	0,008±0,002 (n=5)

Otras publicaciones que forman parte de la bibliografía técnica relacionada con el tema, señalan que aún con estructuras como las que a continuación se presentan, se conserva la actividad inhibidora de las protein-quinasas. Específicamente, en los estudios realizados por *Mohammadi y colaboradores*⁵ en el año 1997 se indica

⁵ Showalter, Hollis, et al. "Small Molecule Inhibitors of the Platelet-Derived Growth Factor Receptor, the Fibroblast6

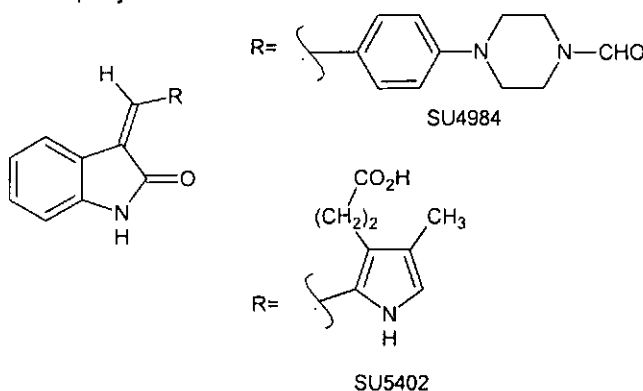
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

que las estructuras SU4984 y SU5402 inhiben las quinasas FGFr-1 con IC₅₀ de 10 a 20µM, por lo que es evidente que la actividad permanece incólume aún con modificaciones complejas sobre la estructura de la metiliden-indolil-2-ona.



Así las cosas, existe un gran número de publicaciones en revistas, derivadas de los estudios inicialmente revelados por los documentos D1 y D2, las que durante la década del 90 se dedicaron a constatar los resultados de actividad asociada al núcleo de las metiliden-indolil-2-onas sustituidas por pirrol reveladas inicialmente por SUN y colaboradores en D1 y por TANG y colaboradores en D2.

Ahora bien, tratándose de lo señalado en relación con la concesión de la patente en otros países (folio 1104), es preciso anotar que el análisis de patentabilidad de una invención se realiza para cada caso en concreto sin tener en cuenta las anteriores concesiones o negaciones de las que hubiera sido objeto en otros países, pues en aplicación del principio de territorialidad, dicho análisis es efectuado en consideración a los antecedentes particulares y a la legislación aplicable en el momento y lugar en el que dicho análisis es realizado. Es decir, el hecho que una solicitud de patente hubiera sido concedida o negada en un país, no constituye un argumento válido para su posterior concesión o negación en otro, pues de ser así, no sería necesario realizar un nuevo examen cada vez, sino que la primera concesión o negación obtenida en un país bastaría para que en el resto del mundo se actuara igual.

En este sentido, sobre el principio de independencia en relación con el estudio de patentabilidad que realizan otras oficinas de patentes, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, ha dicho que:

"El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. Dicha actividad, que aunque de manera general se encuentra regulada por la normativa comunitaria, deja a salvo la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 68274
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

mencionada independencia y es así como el Capítulo I de la Decisión 344, denominado "De las Patentes de Invención", regula el procedimiento para la obtención de una patente e instaura en cabeza de las Oficinas Nacionales Competentes el trámite del procedimiento y del respectivo examen de patentabilidad.

(...)

Que se haya obtenido una patente de invención en un País Miembro no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en Otro País Miembro, así como si se ha negado la solicitud de patente de invención en un País Miembro se deba negar igualmente en otro.

Lo mismo ocurre en relación con patentes obtenidas en países no miembros de la Comunidad Andina, ya que éstas igualmente deben pasar por el análisis de patentabilidad en los Países Miembros, quienes mediante sus oficinas competentes deberán decidir lo pertinente sin estar atados a lo decidido por otra oficina de patentes.

Siendo aún más estrictos, las propias decisiones de la oficina de patentes son independientes entre sí, ya que si bien en muchos casos se pueden utilizar antecedentes similares como soportes argumentativos a la solicitud de patente, lo cierto es que cada examen de patentabilidad es completamente independiente.

No se está afirmando que la oficina de patentes no tenga límites a su actuación y que no puede utilizar como precedentes sus propias actuaciones. Lo que se está diciendo es que la oficina de patentes tiene la obligación en cada caso de hacer un análisis de patentabilidad de conformidad con la normativa vigente y teniendo en cuenta los aspectos y pruebas que obran en cada trámite. Además, los límites a la actuación administrativa de dichas oficinas se encuentran dados por la propia norma comunitaria y las acciones judiciales para defender la legalidad de los actos administrativos proferidos.⁶

Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para *un experto medio en la materia*, y de conformidad con *el estado de la técnica* que existía en ese momento, resulta obvia y a ella se hubiese podido llegar de manera evidente.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "INDOLINONAS SUSTITUIDAS CON PIRROLES INHIBIDORAS DE PROTEINQUINASAS".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6 8 2 7 4

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 12068

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de SUGEN INC., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

29 DIC. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor.

CARLOS R. OLARTE

Calle 100 N° 8 A – 37, Torre A, Piso 10

World Trade Center

Bogotá D.C.


202069