

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral
26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 9 de noviembre de 2009, con el N° 09-126884-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Astrazeneca AB., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-9H-PURIN-2-AMINA Y 3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-IMIDAZO[4,5-B] PIRIDIN-5-AMINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB2008/050321 del 2 de mayo de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 625 del 21 de febrero de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15432, notificado por fijación en lista el 4 de septiembre de 2012, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-126884-00005-0000 del 29 de noviembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 2 que remplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros 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.*"

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 2, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

6.1. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en suministrar nuevos inhibidores de tirosin quinasas relacionados con tropomiosinas (Trk) para el tratamiento del cáncer. Para resolver este problema técnico se presentan compuestos de fórmula (I) inhibidores de tirosin quinasas Trk con actividad antiproliferativa y proapoptótica útiles en el tratamiento del cáncer.

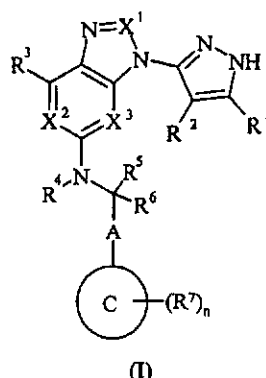
6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de mayo de 2007, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2006087530	"Chemical compounds"	24/Agosto/2006
D2	WO 2006087538	"Chemical compounds"	24/Agosto/2006

El documento D1¹ enseña compuestos derivados de pirazol de la formula (I) (Pág. 3, línea 18 a Pág. 10 línea 13) que poseen actividad inhibidora de quinasa Trk para el tratamiento del cáncer (Pág. 79, líneas 11 a 33 y Pág. 80 líneas 1 a 10).



¹ http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060824&CC=WO&NR=2006087530A1&KC=A1

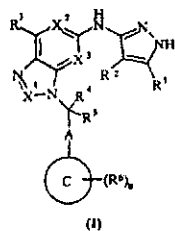
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

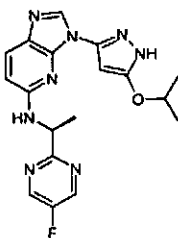
El documento D2² enseña compuestos derivados de pirazol de fórmula (I) (Pág. 3, línea 18 a Pág. 8 línea 17) que poseen actividad inhibidora de quinasa Trk para el tratamiento del cáncer (Pág. 58, líneas 1 a 19 y Pág. 59 líneas 1 a 4).



6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una 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”.

En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere al compuesto: N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable (Ver *pág. 7 del radicado 09-126884-00005-0000*), de fórmula:



La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
El compuesto N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-	El compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-	El compuesto (S)-3-(1-(4-fluorofenil)etil)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-

2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable	3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (Ej. 21 Pág. 36)	b]piridin-5-amina (Ej. 31 Pág. 36, líneas 15 a 26)
--	--	---

Como se dijo anteriormente, los documentos D1 y D2 son considerados el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados de pirazol de la formula (I) (Pág. 3, línea 18 a Pág. 10 línea 13) que poseen actividad inhibidora de quinasa Trk para el tratamiento del cáncer (Pág. 79, líneas 11 a 33 y Pág. 80 líneas 1 a 10), específicamente, el compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (Ej. 21 Pág. 36). Por su parte, el documento D2 enseña compuestos derivados de pirazol de fórmula (I) (Pág. 3, línea 18 a Pág. 8 línea 17) que poseen actividad inhibidora de quinasa Trk para el tratamiento del cáncer (Pág. 58, líneas 1 a 19 y Pág. 59 líneas 1 a 4), específicamente, el compuesto (S)-3-(1-(4-fluorofenil)etil)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (Ej. 31 Pág. 36, líneas 15 a 26).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D1 consiste en un anillo de pirimidina sustituido en posición 4 por un átomo de flúor en la posición 1 del grupo etil amina, mientras que en el documento D1 corresponde a un anillo de piridina no sustituido (Ej. 21 Pág. 36).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D2 consiste en la disposición de los sustituyentes en el anillo fusionado imidazo[4,5-b]piridina y en que el sustituyente en la posición 1 del grupo etilo es fluoro pirimidina mientras que en el documento D2 corresponde a fluorofenilo (Ej. 31 Pág. 36, líneas 15 a 26).

El efecto técnico asociado a la diferencia estructural (es decir, la presencia de un anillo de pirimidina sustituido en posición 4 por un átomo de flúor en la posición 1 del grupo etil amina), de acuerdo con lo señalado por la solicitante en su memorial (Rad. 09-0126884-00005-0000 de 29 de noviembre de 2012), estriba en que presenta una actividad inhibidora de tirosin quinasas de 0,003µM (CI₅₀).

En consecuencia, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención se puede formular así: cómo mejorar la actividad de los inhibidores de tirosin quinasas Trk derivados de imidazo[4,5-b]piridina.

Sin embargo, el documento D1 señala que aunque la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula I como inhibidores de tirosin quinasas puede variar con la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

estructura, los compuestos de fórmula I incluyendo el compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (Ej. 21 Pág. 36), presentan una Cl_{50} como inhibidores de tirosin quinasas en el rango de 0,01 a 10 μ M, bajo las mismas condiciones de ensayo reportadas en la presente solicitud (Pág. 79, línea 11 a Pág. 80 línea 4). Esto significa que compuestos derivados de pirazol en los cuales la única variación estructural respecto a la presente solicitud es la inclusión de un anillo de piridina en lugar de un anillo de pirimidina sustituido en posición 4 por un átomo de fluor presentan actividad como inhibidores de tirosin quinasas en el rango de μ M (Cl_{50}).

Por su parte, el documento D2 demuestra que los compuestos de formula (I), incluyendo el compuesto (S)-3-(1-(4-fluorofenil)etil)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (Ej. 31 Pág. 36, líneas 15 a 26) presenta una Cl_{50} como inhibidor de tirosin quinasas en el rango de 0,01 a 10 μ M, bajo las mismas condiciones de ensayo reportadas en la presente solicitud (Pág. 58, línea 1 a 17). Por tanto, D2 demuestra que la inclusión de un átomo de flúor en el anillo aromático del carbono 1 del grupo etilo permite conservar la actividad inhibidora de tirosin quinasas en el rango de μ M (Cl_{50}).

Por lo anterior, es posible concluir con certeza que los derivados de pirazol de fórmula (I) que presentan un sustituyente aromático heterocíclico (piridina Ej. 21 Pág. 36 documento D1) sustituido por flúor (Ej. 31 Pág. 36, líneas 15 a 26 documento D2) constituyen una serie alternativa de inhibidores tirosin quinasas que no presentan un efecto inesperado en términos de Cl_{50} (en el rango μ M) y que existía suficiente sugerencia o motivación para incluir un halógeno como sustituyente del anillo aromático que se encuentra en la posición 1 del grupo etilo, por lo que su diseño no representa un salto considerable en la regla técnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Puesto que la reivindicación 2 no menciona características adicionales, se considera que dicha reivindicación tampoco tiene nivel inventivo, como quiera que reclama una composición que contiene el compuesto de la reivindicación 1.

La solicitante argumenta que el documento D1 únicamente ilustra compuestos en los que el anillo C es fenilo y bencilo, y que los datos de actividad presentados en D1 corresponden a los ejemplos 4, 14 y 29 en los cuales el anillo C es fenilo y bencilo. Al respecto este Despacho se permite señalar que realizado el análisis de la anterioridad, encuentra que el ejemplo 21 de dicho documento enseña el compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (Pág. 36), en el cual el anillo C corresponde a un grupo piridina, por lo que el compuesto reclamado en la solicitud solamente difiere del antecedente en la modificación de un átomo de carbono por un átomo de nitrógeno en el anillo sustituyente del carbono 1 del grupo etilo, átomos que se consideran bioisósteros trivalentes y que por tanto conservan la distribución electrónica y la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

capacidad de unión de puentes de hidrógeno en la molécula³ (numeral 5.1 Classic Bioisosterism. (2005) Moreira L.L., Barreiro E.J.), asimismo, la modificación de un sustituyente hidrógeno por un átomo de flúor, no resulta inventiva ya que dichos átomos se consideran grupos bioisósteros no clásicos³.

Adicionalmente, señala la solicitante que a partir de los documentos D1 y D2 la persona del oficio normalmente versada en la materia buscando compuestos con actividad inhibitoria quinasa Trk solo podría verse motivado a sintetizar compuestos similares a los compuestos 4, 14 y 29 de D1 o a los compuestos 5, 6 y 18 de D2, para los que D1 y D2 ofrecen información de actividad. Además, no hay enseñanza o sugerencia alguna en el arte previo que lo motive a la combinación de enseñanzas entre dichos documentos. Al respecto este Despacho encuentra que como lo indica la solicitante únicamente para los compuestos mencionados se divulga el valor específico de CI_{50} , sin embargo, las anterioridades establecen de forma clara y precisa que aunque la actividad farmacológica de los compuestos inhibidores de tirosin quinasa puede variar con la estructura, todos los compuestos divulgados presentan una CI_{50} en el rango de 0,01 a 10 μM , bajo las mismas condiciones de ensayo reportadas en la presente solicitud (Pág. 79, línea 11 a Pág. 80 línea 4 en D1 y Pág. 58, línea 1 a 17 en D2), por tanto, existe una indicación inequívoca de la actividad inhibitoria de tirosin quinasa de dichos compuestos, por lo que la disminución en un logaritmo de la CI_{50} en el mismo experimento no proporciona un efecto técnico inesperado, más aún si tiene en cuenta que solamente realizando dos modificaciones bioisóstericas a partir del compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina divulgado en D1 (Ej. 21 Pág. 36), se llega al compuesto reivindicado en la presente solicitud, el cual presenta la misma actividad farmacológica como inhibidor de tirosin quinasa con una CI_{50} en el rango μM , tal como los compuestos de las divulgaciones D1 y D2.

En consecuencia, la persona versada en la materia contaba con la información suficiente para lograr el compuesto N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, con base en las enseñanzas del estado de la técnica que se reportan en los documentos D1 y D2, por lo que este Despacho considera que la materia reclamada carece de nivel inventivo y se deriva de forma directa a partir de los documentos citados.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

3 Moreira L.L., Barreiro E.J. Bioisosterism A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15242

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-126884

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-9H-PURIN-2-AMINA Y 3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-IMIDAZO[4,5-B] PIRIDIN-5-AMINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Astrazeneca AB., entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella(s) procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 05 Abr 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
office@olartemoure.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓