

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-138245

EI 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 03 de diciembre de 2009, con el N° 09-138245-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Merck Patent GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS DE PIRIDAZINONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2008/003473 del 29 de abril de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 627 del 20 de abril de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16716, notificado por fijación en lista el 25 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° 09-138245-00006-0000 del 18 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 3 que reemplaza(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. Asimismo, modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "INHIBIDORES DE QUINASA DERIVADOS DE LA 2-BENCILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA".

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.*"

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-138245

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 3, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en diseñar alternativas para la modulación de la transducción de señales de la tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, especialmente de la Met-quinasa. Para resolver este problema técnico la solicitud presenta un compuesto de la fórmula (I) derivados de piridazin-6-ona.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de julio de 2007, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de 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	WO2007065518 equivalente de US20080293719	"Piridiazinone derivatives for tumor treatment"	14/Junio/2007
D2	Bioisosterism	"Current medicinal chemistry bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design"	2005
D3	US2005256122	"Substituted piridiazinones"	17/Noviembre/2005

El documento D1¹ enseña compuestos de fórmula (I) derivados de piridazinona que presentan actividad como inhibidores de tirosin quinasa, específicamente Met-quinasa y que resultan útiles para el tratamiento del cáncer (Pág. 2 y 3, Párrs. [0026 a 0038] y

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2008293719A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20081127&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-138245

Pág.12, Párr. [0216], Pág. 44 Compuesto A123 Párr. [0297], Págs. 57 y 58 reivindicaciones).

El documento D2 enseña los tópicos del bioisosterismo e indica que es una práctica común en el desarrollo de fármacos (Fls. 590 a 601).

El documento D3² divulga piridazinonas sustituidas que presentan actividad sobre los receptores MAP quinasa p38 y TNF (Resumen Pág. 1, Pág. 22 Compuesto Párr. [0590]).

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, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Compuestos de la fórmula (I)"*. (Ver páginas 8 y 9 del radicado 09-138245-00006-0000).

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 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

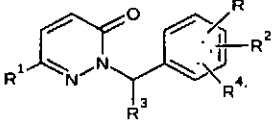
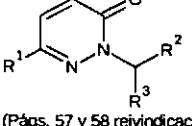
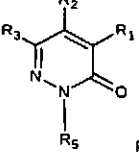
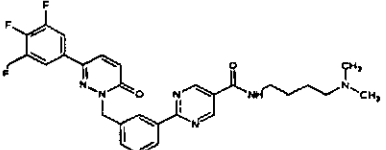
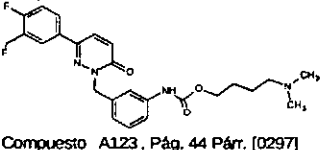
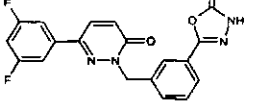
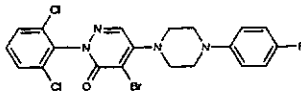
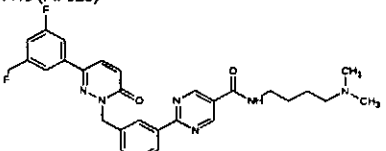
² http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=3&ND=3&adjacent=true&bclId=2&locale=en_EP&return=true&FT=D&date=20051117&CC=US&NR=2005256122A1&KC=A1
Página 3 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-138245

Características esenciales	D1	D3
Compuestos de fórmula (I) 	Compuestos de fórmula (I)  (Págs. 57 y 58 reivindicaciones)	Compuestos de fórmula (I)  R1 y R2 son -H (Págs. 43 y 44 reivindicaciones)
R1 es Ar o Het	R1 es Ar1 o Het	R3 es -H, halógeno, alcoxicarbonilo, aril-alcoxi-carbonilo, aril -oxi-carbonilo, aril-alquilo, -OC(O)NH-(CH2)aril, aril -alcoxi
R2 es pirimidinilo, piridazinilo, piridilo, [1,3]oxazinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo sustituidos	R2 es Ar2 o Het2 donde Ar2 es fenilo, naftilo o bifenilo, mono, di o tri sustituido por Hal, A, OR3, N(R3)2, SR3, NO2, CN, COOR3, CON(R3)2, NR3COA, NR3SO2A, SO2N(R3)2, S(O)mA, CO - Het1, Het1.	R5 es -H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilalquilo, alquil o opcionalmente sustituido.
R3 es H, metilo, etilo o propilo	R3 es H o A donde A es alquilo C1 -10 y puede incluir un sustituyente F, Cl y/o Br	-
R4, R4' es H	-	Cuando R5 es arilalquilo puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente arilalcoxicarbonilo, -NR8R9, halógeno, C(O)NR8R9, alcoxicarbonilo, cicloalquilo C3 -7, alcanilo, alcoxi, alcoxialquilo.
Ar es fenilo, naftilo, bifenilo	Ar1 es fenil, naftil o bifenil que puede estar o no mono, di o tri sustituido por Hal, A, OR3, N(R3)2, SR3, NO2, CN, COOR3, CON(R3)2, NR3COA, NR3SO2A, SO2N(R3)2, S(O)mA, CO - Het1, Het1.	-
Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo	Het y Het 2 son cada uno de forma independiente del otro mono, bi o tri heterociclos saturados o insaturados y aromáticos que tienen de 1 a 4 heteroátomos como N, O y/o S y que pueden estar sustituidos	-
Het 1 es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina	Het1 es un heterociclo monocíclico saturado o aromático que tiene 1 ó 2 N y/o O y que se encuentra mono o disustituido por A, OA, OH, Hal y/o =O	-
A es alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C	-	-
Hal es F, Cl, Br o I	Hal es F, Cl, Br o I	-
m es 0, 1 ó 2	m es 0, 1 ó 2	-
n es 0, 1, 2, 3 ó 4	n es 1, 2, 3 ó 4	-
p es 1, 2, 3 ó 4	p es 0, 1, 2, 3 ó 4	-
A35 (Fl. 613) 	Compuesto 457  Compuesto A123, Pág. 44 Párr. [0297] 	(Pág. 22 Compuesto Párr. [0590]) 4-bromo-2-(2,6-diclorofenil)-5-[4-(4-fluorofenil)piperazin -1-il]piridazin -3(2H)-ona 
A49 (Fl. 615) 		

Como se dijo anteriormente, el (los) documento(s) D1 y D3 son considerado(s) el estado de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-138245

técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados del núcleo de piridazin-3(2H)-ona (Págs. 57 y 58 reivindicaciones) que presentan actividad como moduladores o inhibidores de la actividad del receptor Met-quinasa (Pág. 1 Párr. [0011]). Por su parte, el documento D3 divulga compuestos de piridazinona (Págs. 43 y 44 reivindicaciones) que presentan actividad como moduladores del receptor MAP quinasa p38 y que permiten tratar enfermedades inflamatorias como artritis (Pág. 3, Párr. [0037]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D1 consiste en la presencia de un cuarto anillo de pirimidina enlazado por la posición 2 y la presencia de un grupo amino-alquil-carboxamido sustituyendo en posición 4 al anillo de pirimidina, mientras que en el documento D1 se divulgan derivados de piridazin-3-ona sustituidos en posición 2 por fenil-carbamoil-alquil-amina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D3 consiste en la presencia de un grupo pirimidina enlazado por la posición 2 y la presencia de un grupo amino-alquil-carboxamido sustituyendo en posición 4 al anillo de pirimidina, mientras que en el documento D3 se divulgan derivados de bencil-amino-piridazin-3-ona sustituidos en posición 2 por diclorofenilo.

El efecto técnico asociado a la diferencia estructural consiste en que la serie de compuestos derivados de piridazin-3-ona sustituidos por bencil-pirimidin-carbamoil-alquilo-amina presentan actividad farmacológica como inhibidores de la enzima Met quinasa, de acuerdo con los valores de IC50 (M) (Fl. 649 Rad. 09-138245-00006-0000 del 18 de diciembre de 2012).

En consecuencia, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención se puede formular así: cómo modificar estructuras de piridazin-3-ona para que presenten actividad selectiva sobre la enzima Met-quinasa.

Sin embargo, el documento D3 divulga los resultados de ensayos de actividad sobre la quinasa alfa p38 (MAP quinasa) para los compuestos de los ejemplos 65 a 72 que presentan en su estructura un anillo de piridazin-3-ona sustituido por fenilo en posición 2 y por amino-bencilo o amino-etil-fenilo y que presentan una IC50 que oscila entre 0,1 y 20µM (Pág. 41 Párr. [0781]). Asimismo, el documento D1 (Págs. 56 y 57 Párr. [0345]) divulga los resultados de ensayos de actividad sobre la enzima Met-quinasa para la serie de derivados de piridazin-3-ona, específicamente para los ejemplos A2 a A169, que oscilan entre 10nM - 1µM, por lo que se puede concluir con certeza que no existe evidencia de un efecto inesperado como consecuencia de la introducción de un grupo adicional aromático de tipo pirimidino sustituido por carbamoil-alquil-amino, dentro de las estructuras conocidas de piridazin-3-ona y en consecuencia, su diseño no representa un salto considerable en la regla técnica que involucre nivel inventivo.

Así la persona versada en la materia contaba con la expectativa razonable de lograr compuestos eficaces para la inhibición de la actividad de la enzima Met quinasa con base en las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos del estado de la técnica D1 y D3.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-138245

Puesto que las reivindicaciones 2 y 3 no aportan características adicionales que involucren un paso inventivo, se considera que tampoco cumplen con el requisito del artículo 18 D 486.

La solicitante argumenta que las nuevas reivindicaciones son completamente novedosas e inventivas puesto que las modificaciones estructurales no pueden ser deducidas de manera obvia a partir de las enseñanzas del documento D1, ni a partir de las enseñanzas del documento que enseña los fundamentos del bioisosterismo (Documento D2). Adicionalmente argumenta que el reporte farmacológico demuestra que los datos de IC50 para los compuestos representativos de la invención son superiores a los compuestos A122 y A123 reportados en el documento D1.

Al respecto este Despacho se permite informar que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 la persona del oficio normalmente versada en la materia se encontraba en capacidad de derivar tanto los elementos estructurales que caracterizan los compuestos como la actividad asociada. De hecho, el documento D1 indica claramente que los derivados de piridazin-3-ona son moduladores/inhibidores de la actividad de la Met-quinasa y los documentos de relación estructura actividad (documento D2), indican que es posible sustituir anillos de fenilo por pirimidina sin que por ello, en una serie reconocida por su actividad, se generen cambios bruscos en la modulación del receptor, precisamente porque se conserva el fenómeno de bioisosterismo entre anillos equivalentes e isoelectrónicos, así se presenta para estructuras relacionadas y reconocidas como antiinflamatorios, tal es el caso de la serie valdecoxib, celecoxib y etoricoxib (FI. 597). En el presente caso, al revisar los conocimientos de conjunto que tiene la persona versada en la materia sobre bioisosterismo y analizar las enseñanzas divulgadas por los documentos D1 y D3 es claro que existía la sugerencia o motivación razonable de incluir una serie de cuatro anillos isoelectrónicos para modular la actividad de un subtipo de receptor quinasa, por lo que no existe un salto cualitativo en la regla técnica por el hecho de introducir el anillo de pirimidina con la sustitución carbamoil-alquil-amina porque dichas sustituciones se encuentran sugeridas en el estado de la técnica.

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,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "INHIBIDORES DE QUINASA DERIVADOS DE LA 2-BENCILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23453

Por la cual se deniega una patente de invención

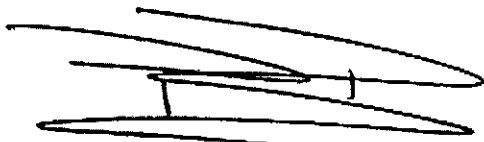
Rad.PCT/09-138245

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Merck Patent GmbH, entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella 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 29 Abr 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ

infopi@cardenasycardenas.com

general@cardenasycardenas.com

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