

As. 112.614

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149835- -00010-0000

Fecha: 2013-02-13 16:04:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **09 149835**– solicitud de patente de invención a favor de **UCB PHARMA S.A.** Título **DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA**

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 78862 del 20 de Diciembre de 2012, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución arriba citada No. 78862 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.
 - i. Determinación del Estado de la Técnica
Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2006114606	Fuzed thiazole derivatives as kinase inhibitors	Noviembre 2 de 2006
D2	Libro	Foye's principles of medicinal chemistry	2002

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de D1 y D2.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada **"DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA"**

FUNDAMENTOS

Como primera medida nos permitimos expresar nuestro total desacuerdo frente al Examen de nivel inventivo llevado a cabo por su Despacho pues es absolutamente claro que los compuestos incluidos en la tabla comparativa (tabla 1) y designados como "características esenciales" de la invención **no corresponden con la materia revelada por el actual pliego reivindicatorio**. Adicionalmente, consideramos que a lo largo del oficio técnico y la resolución objeto del presente Recurso de Reposición no se brindaron los argumentos técnicos requeridos para demostrar la obviedad de la presente invención, sino que el Examinador encargado basó su análisis en conjeturas basadas en apreciaciones personales.

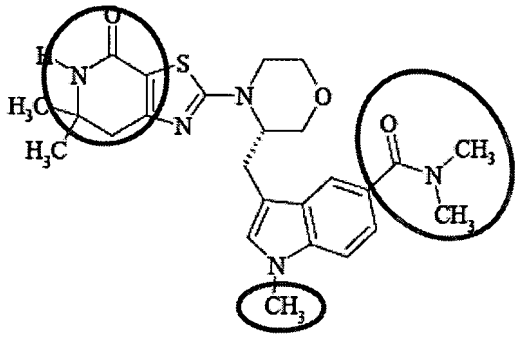
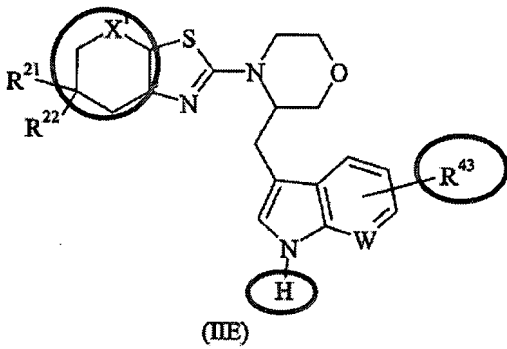
De esta manera, solicitamos de manera respetuosa al señor Examinador encargado de la revisión del presente Recurso de Reposición realizar un análisis objetivo de la presente invención y de los argumentos brindados a continuación.

El pliego reivindicatorio ha sido restringido de manera tal que se revela un compuesto específico y una composición que contiene dicho compuesto, en donde, el compuesto corresponde a:

3-[[[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il) morfolin-3-il]metil}-N,N,1-trimetil-1H-indol-5-carboxamida,

Consideramos pertinente incluir que de acuerdo con la Resolución emitida por su Despacho se objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 9 y 11, sin hacerse mención alguna de la reivindicación 10. De esta manera el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la materia revelada por las anteriores reivindicaciones 10 y 11, siendo esta última una composición que comprende el compuesto revelado por la reivindicación precedente.

Ahora bien, la referencia **D1 (WO2006114606)** revela compuestos de fórmula IIE, los cuales se diferencian de la presente invención en los siguientes tres aspectos fundamentales:

Invención	D1 (WO2006114606)
	 (IIE)

- (i) El compuesto de la presente invención contempla un **anillo lactama**, mientras que en contraste la referencia D1 contempla un **anillo lactona** que hace parte de la fórmula IIE. Lo anterior implica que la presente invención contempla un anillo de seis miembros que comprende un átomo de nitrógeno, mientras que D1 contempla un anillo de seis miembros en donde el átomo equivalente es un átomo de carbono.

- (ii) El radical R^{23} del compuesto de la presente invención, corresponde a un **dialquil(C₁₋₆)-aminocarbonilo**, que es puntualmente dimetilaminocarbonilo. En contraste, al ahondar en las enseñanzas de D1, es posible notar que en la definición de correspondiente radical R^{43} se excluye dialquil(C₁₋₆)-aminocarbonilo de la lista de posibles sustituyentes para tal posición.
- (iii) El compuesto de la presente invención establece que el sustituyente de la posición 1 de la fracción indol de la molécula corresponde a **metilo**. En contraste el sustituyente del anillo indol en la formula IIE de D1 corresponde únicamente a un átomo de **hidrógeno**.

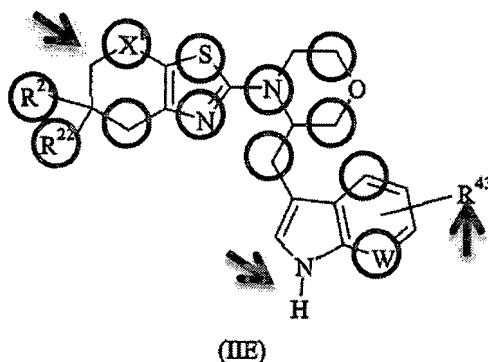
Por tanto, el compuesto de la invención difiere estructuralmente de los compuestos revelados por D1.

En este sentido, la referencia D1 falla en contemplar un compuesto con formula tal que comprenda una fracción lactama, un radical dimetilaminocarbonilo como radical R^{43} , y que comprenda un metilo como sustituyente de la posición 1 de la fracción indol incluida en la estructura. Estas enormes diferencias fueron claramente omitidas por la examinadora en el análisis de nivel inventivo y por lo tanto, a primera vista, una simple combinación de D1 con D2 no permitiría llegar al compuesto reivindicado, siendo éste un motivo suficiente para reconocerse el nivel inventivo de la presente invención.

De esta manera, para poder considerar obvia la presente invención debería existir un segundo documento que sugiriera abiertamente cómo modificar las enseñanzas de la referencia D1 con el fin de llegar a la presente invención con una alta expectativa de éxito.

Sin embargo, la referencia D2 corresponde a un libro que brinda conocimientos de carácter general relacionados con principios de química medicinal, en donde se hacen referencias básicas sobre el bioisosterismo y las implicaciones que el mismo podría tener sobre las estructuras químicas, por lo que consideramos que no es un documento válido para afectar el nivel inventivo de la presente invención. Lo anterior al tener en cuenta que D2 corresponde a una referencia que brinda aspectos teóricos generales, pero no sugerencias puntuales que permitan al normalmente versado en la materia saber cómo modificar específicamente el compuesto revelado por D1 para llegar a las enseñanzas de la presente invención.

Al respecto, consideramos que de aplicar las enseñanzas de la referencia D2, existen múltiples posibilidades de sustitución en D1, por ejemplo,



Así, no comprendemos que motivación tendría en normalmente versado en la materia para decidir modificar específicamente los radicales o átomos señaladas por las flechas, en lugar de los radicales restantes, con el objeto de conseguir compuestos inhibidores de quinasa, toda vez que ni D1 ni D2 señalan específicamente que llevar a cabo patrones de sustitución puntuales sobre tales posiciones permite la obtención de un compuesto que conserve la actividad inhibidora de quinasa.

De hecho, es fundamental considerar que llevar a cabo específicamente las tres sustituciones puntuales previamente expuestas podría derivar en la obtención de cuatro tipos de compuestos, siendo los cuatro eventos igualmente probables:

- Compuestos con actividad inhibidora de quinasa superior,
- Compuestos que conserven la misma actividad inhibidora de quinasa,
- Compuestos con una actividad inhibidora de quinasa disminuida, y
- Compuestos sin actividad inhibidora de quinasa.

Así, la presente invención es el resultado de un exhaustivo esfuerzo investigativo, en donde se pudo encontrar de manera sorprendente que llevar a cabo las tres modificaciones sobre una misma estructura permite la obtención de un compuesto caracterizado por presentar una actividad inhibidora de quinasa superior, sin embargo, dicha situación no podía haber sido prevista por el normalmente versado en la materia toda vez que el efecto de múltiples modificaciones sobre la actividad biológica de un compuesto es completamente desconocido.

A pesar de lo anterior, notamos que el señor Examinador estableció que *"D2 muestra que es posible cambiar un grupo CH₂ por un grupo NH con la expectativa de mantener la misma actividad en el compuesto reivindicado"*.

Frente a tal afirmación, disentimos enormemente ya que consideramos que de acuerdo a la apreciación de su Despacho difícilmente un compuesto químico sería patentable pues todo resultaría tan trivial como "cambiar unos grupos por otros" de acuerdo con las enseñanzas de la referencia D2.

Además, notamos que D2 no revela en ninguna parte de sus enseñanzas como modificar compuestos heterocíclicos, como el reivindicado en D1, y mucho menos hace referencia a que este cambio resultase en la expectativa de mantener la misma actividad, pues D2 simplemente hace referencia de manera general a que un grupo -CH₂- puede cambiarse por un grupo -NH-, sin contemplar que dicho cambio implique la modificación de un anillo de lactona por un anillo de lactama. Además, consideramos que de realizarse dicho cambio de "cualquier grupo -CH₂- por un grupo -NH-" existen numerosas posibilidades diferentes a la posición contemplada por la presente invención, lo que en definitiva reduce las expectativas de éxito de obtener el compuesto acá reivindicado.

Además, notamos que en la resolución emitida por su Despacho solo se hace mención de dicho "cambio de -CH₂- por -NH-" sin argumentarse acerca de las otras diferencias estructurales, es decir, el sustituyente metilo de la posición 1 de la fracción indol y el radical dimetilaminocarbonilo contemplados por la presente invención.

De esta manera, durante el examen de nivel inventivo llevado a cabo por su Despacho no se demostró de manera concluyente como las enseñanzas de D2 sugerían modificar el compuesto heterocíclico de D1 para llegar a la presente invención.

Así las cosas, consideramos que a partir de la invención planteada por D1 y los lineamientos dados por la referencia D2, el normalmente versado en la materia no encontraría una sugerencia tal para decidir realizar los reemplazos específicos, entre la infinidad de reemplazos posibles, antes mencionados sobre una misma molécula en espera de obtener un compuesto como el aquí reivindicado con la actividad inhibitoria PI3K.

Por tanto, consideramos que con base en las referencias citadas no se encuentra obviedad alguna en la presente invención, pues ninguna sugiere la realización de tres

modificaciones específicas diferentes sobre la formula IIE de la referencia D1 para la obtención de un compuesto que se caracterice por ser un inhibidor selectivo y potente de las enzimas PI3K, tal como el de la presente invención.

Lo anterior es fundamental al considerar que de acuerdo con el Instructivo de Patentabilidad el Examen de nivel inventivo se debe caracterizar por:

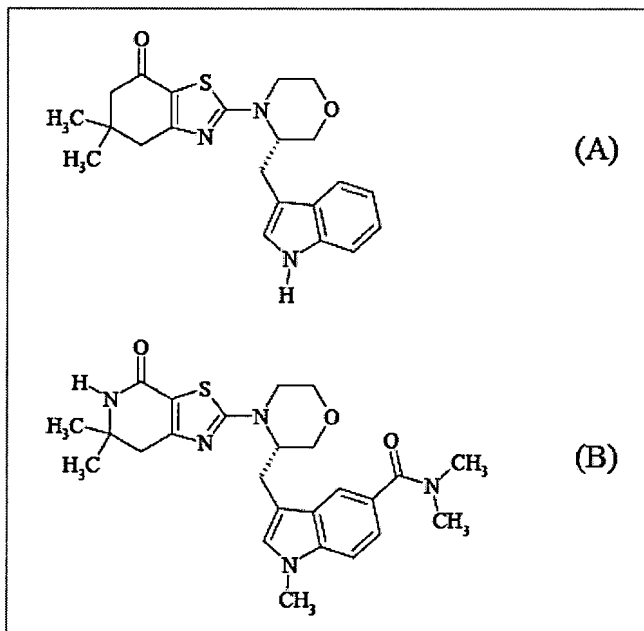
*"Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría **(no sólo que podría indicar, sino que indicaría)** a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva" (Negrilla fuera de texto).*

De acuerdo al anterior extracto y como mencionamos previamente, teniendo a D1 como el estado de la técnica más cercano no vemos de qué manera D2 es un documento que sugiera modificar el compuesto revelado en D1 para llegar a la presente invención. De manera particular, D2 en ningún momento se refiere a un compuesto heterocíclico como el de D1, ni mucho menos establece que el cambio de anillo lactona por un anillo lactama tenga repercusión sobre la actividad inhibitoria PI3K de algún compuesto allí revelado.

Esto es importante ya que es el mismo estado de la técnica es el que debe sugerir como modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada sin emplear actividad inventiva. De esta manera queda claro que este no es el caso con D2.

La obviedad a la que hace referencia el señor examinador solo es posible mediante un análisis en retrospectiva, en donde, a partir del conocimiento previo de cada una de las sustituciones del compuesto reivindicado, el examinador concluye que dichas sustituciones habrían sido obvias en cada una de las posiciones en donde se encuentran dichos sustituyentes.

Ahora bien, sumado a lo anterior deseamos incluir datos comparativos adicionales que permiten notar el contraste entre las propiedades inhibitorias tanto del compuesto de la invención como de uno los compuestos de la referencia D1. Al respecto, el solicitante realizó una evaluación de la habilidad inhibitoria sobre la actividad de las isoformas α , β , γ y δ de la enzima humana PI3 quinasa, de los siguientes compuestos,



En donde, el compuesto A corresponde al compuesto del ejemplo 25 de la referencia D1 y el compuesto B corresponde al compuesto de la presente invención. Así, mediante la aplicación del ensayo descrito en la página 17, líneas 15-24 de la publicación PCT, se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto	PI3K α IC ₅₀ (nM)	PI3K β IC ₅₀ (nM)	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)
A	51	1157	49	35
B	4	78	37	3

En este sentido, al saberse que la IC₅₀ es una medida de la concentración requerida para alcanzar el efecto deseado, es decir, la inhibición enzimática, el normalmente versado en la materia comprende que un valor IC₅₀ inferior implica que el compuesto relacionado presenta una actividad superior.

Por tanto, a partir de los valores anteriormente expuestos se concluye lo siguiente,

- El compuesto de la presente invención, compuesto B, es aproximadamente 12 veces más activo que el compuesto A como inhibidor de la actividad de la enzima **PI3K α** humana.

- El compuesto B es aproximadamente 14 veces más activo que el compuesto A como inhibidor de la actividad de la enzima **PI3K β** humana.
- El compuesto B es 1.3 veces más activo que el compuesto A como inhibidor de la actividad de la enzima **PI3K γ** humana.
- El compuesto B es aproximadamente 11 veces más activo que el compuesto A como inhibidor de la actividad de la enzima **PI3K δ** humana.

Lo anterior implica que el compuesto revelado por la presente invención presenta un efecto contundentemente superior en relación con los compuestos revelados por D1, en lo que se refiere a la actividad inhibitoria de la enzima PI3K, y por tanto, el mismo corresponde a una mejora indiscutible de los compuestos inhibidores de quinasa contemplados por el arte previo, siendo esto un indicio claro de nivel inventivo.

En conclusión, debido a las diferencias estructurales entre el compuesto reivindicado y los compuestos de D1 (tres de acuerdo a lo anteriormente expuesto), y los hechos de que la referencia D2 en ningún momento sugiere cómo modificar compuestos como los revelados por D1 ni hace referencia a cómo mantener o mejorar la actividad PI3K, consideramos que difícilmente una persona versada en la materia llegaría al compuesto de la invención, y por tanto dicho versado desconocería las propiedades superiores del compuesto acá reivindicado.

De esta manera, las referencias citadas D1 y D2 fallan en:

- (i) Enseñar la selección específica del patrón de sustitución del compuesto de la presente invención, y
- (ii) Sugerir que llevar a cabo dichas modificaciones puntuales deriva en un aumento contundente de la actividad inhibitoria sobre la enzima PI3K.

y por tanto no se constituyen como una guía para el versado en la materia enfrentado a la necesidad de proveer un compuesto como la aquí reivindicado.

Así las cosas, consideramos que el análisis planteado por su Despacho en cuanto a las diferencias de la invención respecto a las referencias citadas, no contempla los aspectos previamente expuestos, así que nos permitimos concluir que el estado de la técnica no

sugiere al versado en la materia de manera obvia el cómo llegar a la presente invención, y por tanto la presente invención debe considerarse inventiva.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Adicionalmente nos permitimos informar a su Despacho que procedemos a la presentación de una solicitud divisional en la cual se presenta un pliego reivindicatorio compuesto por dos reivindicaciones para que sea objeto de estudio de su Oficina.

PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 78862 del 20 de Diciembre de 2012 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70A No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Un compuesto de fórmula:

3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-N,N,1-trimetil-1H-indol-5-carboxamida.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 3-{[(3S)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)morfolin-3-il]metil}-N,N,1-trimetil-1H-indol-5-carboxamida en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.