

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

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 21 de septiembre de 2010, con el N° 10-116702-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE SON INHIBIDORES DE ERK", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2009/034447 del 19 de febrero de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 630 del 21 de julio de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 22128, notificado por fijación en lista el 11 de diciembre 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° 10-116702-00011-0000 del 26 de abril de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 14 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. Así mismo se modificó el título por: "N-(1H-INDAZOL-5-IL)PIRROLIDINA-3-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE ERK"

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 las reivindicaciones 1 a 14, no cumplen 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 encontrar compuestos alternativos como inhibidores de ERK1 y ERK2. Para resolver este problema técnico se presenta un compuesto de fórmula 1.0 y composiciones que lo contienen.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de febrero de 2008, 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 encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2007070398	"POLYCYCLIC INDAZOLE DERIVATIVES THAT ARE ERK INHIBITORS"	21 de junio de 2007
D3	Current Medicinal Chemistry	"Bioisosterism: a Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design (Volume 12, issue 1, págs. 23 – 49)"	2005

El documento D2¹ divulga compuestos inhibidores de ERK de fórmula 1.2 (Pág. 63 líneas 9 a 13; Pág. 40 línea 10 a Pág. 60 línea 21)

El documento D3² divulga los principios básicos de un reemplazo bioisotérico y las relaciones bioisotéricas presentadas entre anillos (Pág. 23; Pág. 24 Fig. 1; Pág. 33, esquema 18)

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: *"Un compuesto de fórmula 1.0"* (Ver páginas 16 y 17 del radicado N°10-116702-00011-0000)

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) D2 y D3 que representa(n) el estado de la técnica:

1URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?>

CC=WO&NR=2007070398A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070621&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

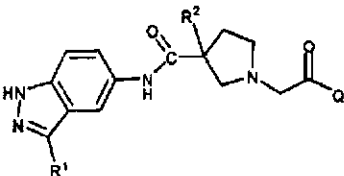
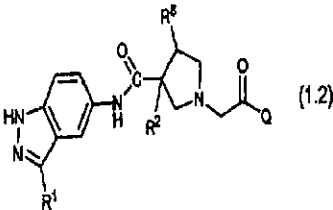
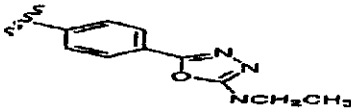
2 Lúcia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49. "Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design"

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

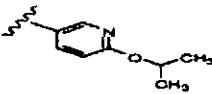
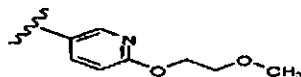
Tabla 1

Características esenciales	D2	D3
	 (Pág. 63 líneas 9 a 13) R ⁸ es H (Pág. 53 línea 14)	Enseña que el bioisosterismo de la química medicinal para el diseño racional de nuevos medicamentos es una herramienta ampliamente utilizada para obtener compuestos activos a partir de un compuesto base (Introducción, Párrafos 1 y 2, Pág.23)
 R ⁵ se selecciona del grupo que consiste en: a) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida con uno o dos grupos alquilo seleccionados del grupo que consiste en: -alquilo(C ₁ -C ₄) b) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilo(C ₁ -C ₄) c) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilen (C ₂)-O-alquilo(C ₁ -C ₂) d) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilen(C ₂ - C ₄)-O-CH ₃ ; y e) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilo(C ₁ -	 R ⁵ es -heteroarilarilo (Pág. 51 línea 27)  (Pág. 86) R ³ , R ⁴ , R ⁶ y R ⁷ son H (Pág. 51 línea 10)	Divulga la ley de desplazamiento de hidruro, que es una regla empírica que indica que la adición de un átomo de hidrogeno con un par de electrones (es decir, hidruro) a un átomo, produce un pseudoatomo presentando las mismas características físicas, propiedades como las presentes en el compuesto de la columna de su derecha en la Tabla Periódica (Pág. 23)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

Características esenciales	D2	D3
C ₆ sustituido con hidroxí; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente independientemente del grupo compuesto por halo		
R¹ R¹ se selecciona del grupo que consiste en: (1) un piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, y -O-(CH₂)₂-O-CH₃; (2)  (3)  (4) 	R¹ R¹ es R¹⁰ (Pág. 42 línea 25) R¹⁰ es arilo o heteroarilo sustituido (Ver Págs. 79 a 84)	Muestra que cualquier átomo que pertenezca a los grupos 4A, 5A, 6A, 7A en la Tabla Periódica puede cambiar sus propiedades mediante la adición de un hidruro, convirtiéndose en pseudoátomo electrónico (Pág. 23) de donde se concluye que los grupos -CH= y -N= son bioisósteros (Pág. 23), enseña que el triazolilo y el 1,2,4-oxadiazolilo son bioisósteros (Pág. 33, esquema 18)
R² R² se selecciona del grupo que consiste en: -OCH₃ y -S CH₃	R² R² es OR²³ (Pág. 48, línea 29) y R²³ es alquilo (Pág. 55, línea 16) ; o R² es SCH₃ (Ej. 613)	

El documento D2 divulga compuestos inhibidores de ERK de fórmula 1.2 (Pág. 63 líneas 9 a 13; Pág. 40 línea 10 a Pág. 60 línea 21)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D2 consiste

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

en que este documento no divulga específicamente el sustituyente triazolil-fenil reclamado como grupo R⁵

El documento D3 divulga las relaciones bioisostéricas presentadas por diferentes tipos de anillos particularmente entre los anillos de triazol y 1,2,4-oxadiazol

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D3 consiste en que este documento no divulga el compuesto de fórmula 1.0 reclamado

El efecto que logra el incluir el anillo triazolil-fenil correspondiente al sustituyente R⁵ es que permite obtener compuestos alternativos como inhibidores de ERK1 y ERK2

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D2 para proporcionar compuestos alternativos como inhibidores de ERK1 y ERK2?

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D2 da a conocer compuestos inhibidores de ERK1 y ERK2 de fórmula 1.0 que comprenden compuestos N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida en los cuales están completamente sugeridos los grupos Q, R¹ y R², se observa que el sustituyente R⁵ se divulga como un sustituyente –heteroaril-aril– (Pág. 51 línea 27), estando sugerido el sustituyente oxadiazolil-fenil (Pág. 86; Pág. 429 compuesto 563). De acuerdo a los sustituyentes sugeridos como sustituyente R⁵ y de acuerdo al concepto de bioisosterismo conocido según el documento D3, se puede inferir que una persona medianamente versada en la materia fácilmente modificaría los sustituyentes conocidos en el documento D2 por sus análogos bioisósteros teniendo en cuenta que el documento D3 enseña las relaciones bioisostéricas entre los sustituyentes triazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo, (Págs. 32 y 33, esquemas 16 a 18), dada la relación bioisostérica entre los grupos –NH– y –O– (Pág. 24 Fig. 1), y de esta forma una persona normalmente versada en la materia reemplazaría sin mayor esfuerzo de su parte el sustituyente oxadiazolil-fenil por un sustituyente triazolil-fenil esperando un efecto inhibidor de la actividad de ERK1 y ERK2; y puesto que los sustituyentes Q, R¹ y R² se encuentran completamente sugeridos en el documento D2, como se indico en la tabla comparativa; se considera que la reivindicación 1 es obvia y por tanto carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D2 y D3.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el documento D2 no enseña particularmente un compuesto N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida, en donde Q es 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, R⁵ es particularmente triazolil-fenil sustituido, R¹ es piridinilo sustituido y R² es –OCH₃ o –SCH₃ y que la única manera de alcanzar el compuesto reclamado es a través de la combinación arbitraria y accidental de múltiples sustituyentes, entre millones de posibilidades, se aclara a la solicitante que si bien el documento D2 no divulga un compuesto en donde Q es 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, R⁵ es particularmente triazolil-fenil sustituido, R¹ es piridinilo sustituido y R² es –OCH₃ o –SCH₃, los ejemplos divulgados en el documento D2 permiten llegar a dichos sustituyente (Pág. 458 compuesto 413 divulga el sustituyente 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo como sustituyente Q y el sustituyente metoxi como sustituyente R²; Pág. 418 compuesto 518 divulga un sustituyente 2-metoxi-4-piridin-il como sustituyente R¹ constituyendo una sugerencia para una persona versada en la materia de utilizar un sustituyente alcoxi-piridin-il como sustituyente R¹), de forma que el único sustituyente del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

compuesto reclamado que no se encuentra divulgado en los ejemplos del documento D2 es el sustituyente triazolil-fenil como sustituyente R⁵; Sin embargo el documento D2 sugiere que dicho sustituyente corresponde a un sustituyente heteroaril-arilo y de acuerdo a los ejemplos divulgados, es posible para una persona normalmente versada en la materia que conoce según el documento D3 el concepto de reemplazo bioisostérico utilizar el sustituyente triazolil-fenilo de manera que las diferentes modificaciones menores realizadas sobre el grupo farmacofórico principal constituyen modificaciones esperadas dentro de un diseño experimental para obtener nuevos compuestos alternativos como inhibidores de ERK1 y ERK2.

Con respecto al argumento de la solicitante, según el cual el documento D3, *"ni siquiera divulga o proporciona enseñanza alguna relacionada con derivados de N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida y muchísimo menos que dichos compuestos estén sustituidos con un R⁵ que sea particularmente triazolil-fenil sustituido"* se aclara a la solicitante que el documento D3 divulga los principios básicos para realizar un reemplazo bioisostérico entre anillos esperándose que se mantenga la actividad biológica, de tal manera que una persona normalmente versada en la materia que conoce según el documento D2 el compuesto de fórmula 1.2 en el cual se sugieren los sustituyentes R¹ y R² encontraría en el documento D3 una sugerencia para realizar un reemplazo bioisostérico sobre los anillos, en particular reemplazando un grupo -NH- por un grupo -O- en el sustituyente oxadiazolil-fenil divulgado en la página 86 del documento D2 como sustituyente R⁵ como una de diversas opciones igualmente probables dentro del desarrollo de un diseño experimental para obtener un compuesto alternativo útil como inhibidor de ERK1 y ERK2.

En referencia a los datos comparativos aportados por la solicitante, ante lo cual afirma que los compuestos de la presente solicitud presentan una gran afinidad por la ERK mucho mayor en comparación con los compuestos revelados por D2 y una mejor biodisponibilidad, se aclara a la solicitante que si bien es cierto que los compuestos de la presente solicitud presentan mayor biodisponibilidad con respecto a los compuestos conocidos en el estado de la técnica; no se presenta evidencia que los compuestos de la invención presenten mayor eficacia con respecto a los compuestos del documento D2, por cuanto los valores de inhibición IC₅₀ para ERK1 y ERK2 se encuentran en rangos similares contrario a lo que afirma la solicitante presentándose que los compuestos de la solicitud son levemente mas eficaces como inhibidores de ERK2 pero los compuestos del documento D2 son levemente mas eficaces como inhibidores de ERK1, sin que la solicitante sustente la importancia que presentaría una mayor afinidad por ERK2 y no por ERK1. Lo anterior teniendo en cuenta que en los datos comparativos presentados se observa que en el documento D2 se encuentran compuestos altamente eficaces como inhibidores de ERK1 y ERK2 (Ej. 459, 477 y 467) cuyos valores se encuentran en el mismo rango que los valores presentados para los compuestos reclamados. (Ver págs. 24 a 28 del radicado N° 10-116702-00011-0000). De esta forma esta Superintendencia considera que una mayor biodisponibilidad de los compuestos reclamados debe ir sustentada igualmente por la eficacia del compuesto ante lo cual al observarse evidencia que los compuestos del documento D2 son altamente eficaces como inhibidores de ERK1 y ERK2, se concluye que el nivel de actividad de los compuestos de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en el documento D1.

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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40564

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-116702

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "N-(1H-INDAZOL-5-IL)PIRROLIDINA-3-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE ERK".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp, 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 Jul 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



JOSÉ LUIS LONDONO FERNANDEZ

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE

office@olartemoure.com

Elaboró: Rodolfo Cadena Amaya ✓
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓