

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-105789- -00012-0000

Fecha: 2010-11-03 17:40:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 9

Señor

Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 04.105.789

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Compuestos de pirrolo-triazina
anilina como inhibidores de cinasa"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, domiciliada en Princeton, New Jersey, Estados Unidos de América, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 54154 de fecha 30 de septiembre de 2010, notificada por edicto desfijado el 26 de octubre de 2010, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 54154 de fecha 30 de septiembre de 2010, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones (1 a 26).

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contenía 29 reivindicaciones de las cuales 3 fueron desistidas, quedando finalmente 26 reivindicaciones (1 a 26). En la Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 26 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 21 de octubre de 2004 y se le adjudicó el número de radicación 04.105.789.

2.3. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el examen de fondo el día 14 de marzo de 2008, en el cual se hicieron observaciones sobre excepciones de patentabilidad de las reivindicaciones 21 y 22 y se objetó la novedad, con fundamento en las enseñanzas contenidas en el documento WO0071129. Este requerimiento fue oportunamente atendido el 16 de junio de 2008.

2.4. El día 19 de junio de 2009 el Doctor Álvaro Corréa Ordóñez presenta poder para asumir como nuevo apoderado del presente asunto, cuyo poder fue aceptado por ese Despacho.

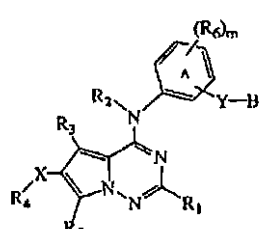
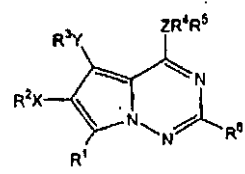
2.5. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió un segundo examen de fondo el día 14 de agosto de 2009, en el cual se hicieron observaciones formales a las reivindicaciones 20 y 22 y se objetó el nivel inventivo, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos WO0071129 (D1) y US6277989 (D2). Este requerimiento fue oportunamente atendido el 10 de noviembre de 2009.

2.6. Por medio de la Resolución 54154 de fecha 30 de septiembre de 2010, notificada por edicto desfijado el día 26 de octubre de 2010, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 26 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.7. Ese Despacho menciona que la falta de nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador establece que:

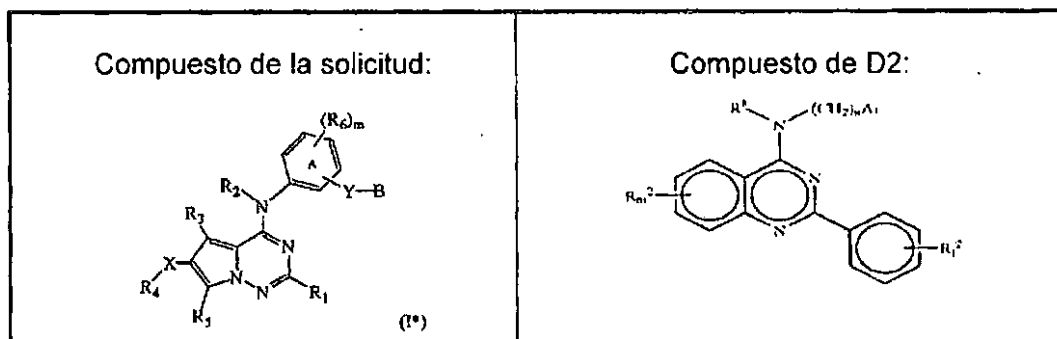
"En efecto, la reivindicación 1 se relaciona con un compuesto caracterizado por la fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, sales y solvatos del mismo, en donde: x se selecciona de $-O-$, $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO-$, $-C(=O)-$, CO_2 , $-NR_8C(=O)-$, $-C(=O)NR_8-$, halógeno, nitro y ciano o X esta ausente. B es cicloalquilo opcionalmente sustituido heterociclo; o arilo sustituido con un R_{11} y cero hasta dos R_{12} ; o cuando Y es $C(=O)NR_{10}-B$ también puede seleccionarse de $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$.

Sin embargo, D1 presenta compuestos inhibidores de cinasa en donde X y Y pueden ser O , o pueden estar ausentes; Z es N y R_4 y R_5 pueden ser H o arilo sustituido (pag. 110 y 111; Fl. 424). Igualmente, D1 revela compuestos que inhiben la actividad de la cinasa. Lo anterior se evidencia en el siguiente cuadro comparativo:

Compuesto de la solicitud:	Compuesto de D1:
 (I*)	 (I)

Visto lo anterior, tenemos que si bien la solicitud se diferencia de D1 en el sustituyente $-YB$ sobre el fenilo, el efecto técnico logrado por esta diferencia no es inesperado dado que los compuestos continúan siendo inhibidores de cinasa.

De otro lado, teniendo en cuenta que el problema técnico solucionado por la solicitud bajo estudio, es la necesidad de compuestos alternativos que inhiben cinasa para tratar inflamación, es preciso mencionar que D2 ya divulgaba compuestos inhibidores de cinasa, en donde n puede ser 0; Ar , fenil opcionalmente sustituido $-CONR_2$ y en donde R_2 puede ser alquilo, $-COOR$, RCO , $CONR_2$ 8FL. 451, columna 5, línea 59-67). Lo anterior se hace evidente en el siguiente cuadro comparativo:



Así las cosas, las sustituciones del grupo fenilo reclamadas son evidentes para el experto. Además, la diferencia estructural que otorga el radical de la presente solicitud es muy pequeña comparada con la estructura D1. Así mismo no se observa evidencia de un efecto técnico superior o inesperado logrado por la diferencia estructural, dado que la actividad biológica atribuida por el solicitante no es sorprendente frente a D1 ni frente a D2. En dichas anterioridades, ya se les confería a este tipo de moléculas actividad inhibitoria sobre cinasa P38."

Y más adelante su Despacho sostiene que:

"(...) debe concluir esta oficina que las moléculas acá reclamadas no tienen un efecto inesperado dado que el estado del arte revela que los derivados de pirrolotriazinas y quinazolininas exhiben propiedades inhibitorias sobre las cinasas, específicamente sobre la p38, lo cual demuestra que la presente solicitud posee la misma propiedad biológica ya revelada por las anterioridades D1 y D2.

Además, la diferencia estructural mostrada por la presente solicitud es muy pequeña comparada con la estructura de D1 y parte de la actividad cotidiana del experto medio es la búsqueda de derivados de activos conocidos por medio de la variación de radicales ya conocidos o sugeridos por otros documentos (D2 en este caso), que resuelvan el mismo problema planteado. En ese sentido, el experto medio en la materia frente al problema planteado habría estado motivado por D2 a introducir sustituyentes sobre el fenilo del tipo -YB (solicitud), obteniendo como resultado moléculas como las presentadas por la solicitante.

Así mismo, no hay evidencia de una actividad biológica inesperada. No se observa evidencia de un efecto técnico superior o inesperado, logrado por la diferencia de la estructura. Se considera que la actividad biológica atribuida por el solicitante no es sorprendente, debido a que D1 y D2 ya presentaban compuestos similares como agentes inhibidores de cinasas y P38."

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante mencionar el objeto de la presente solicitud.

La presente solicitud se relaciona con compuestos de pirrolotriazina, más particularmente, a compuestos de cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo pirrolotriazina anilina, útiles para el tratamiento de condiciones asociadas con la cinasa p38.

Los compuestos de la presente invención superan este problema por medio de los compuestos de pirrolotriazina, particularmente, compuestos de pirrolotriazina anilina útiles como inhibidores de cinasa, particularmente cinasas p38 α y β .

3.2. El requisito de nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"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"*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 ni D2, por cuanto, como se mencionó en la respuesta a la última acción oficial:

el solicitante ha decidido presentar los datos de inhibición P-38 de los

compuestos D1 que son estructuralmente los más similares a los compuestos de la presente invención (ver hoja anexa correspondiente al apéndice I). Se debe reconocer que los compuestos de D1 son inhibidores pobres de p38, aún y cuando se prueben a 25 micromolar. Por el contrario, los compuestos de la presente invención (que fueron seleccionados para cubrir el alcance de los sustituyentes en las presentes reivindicaciones) demuestran todos excelente actividad (50% de inhibición) a concentraciones nanomolares. De acuerdo con lo anterior, debe ser obvio que los presentes compuestos si tienen nivel inventivo con relación a los completos de D1. La descripción de D2 no resuelve esta deficiencia.

En D2 (US6277989), su Despacho cita compuestos que tienen diferente núcleo en donde el núcleo es sustituido con un grupo amino que es adicionalmente sustituido con un grupo fenilo que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo carbamilo (CONR₂). En D2, la sustitución adicional sobre el grupo funcional carbamilo, R, esta limitada a H o alquilo, y no incluye el fenilo u opcionalmente los grupos cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo sustituidos requeridos por la presente invención. De acuerdo con esto no solo la estructura del núcleo de D2 es diferente de la de la presente invención, sino, además, cualquier posible comparación con el ligando Y-B de la presente invención. Por lo tanto, D2 no describe la presente invención y ninguna combinación de D1 con D2 puede dejar la presente invención sin nivel inventivo.

Pareciera ser que su Despacho no ha entendido la magnitud del efecto (el enorme incremento en la actividad de p38) conferido por las diferencias estructurales de la presente invención.

Por lo anterior, el solicitante ha decidido presentar nuevamente dichos datos con el fin de que sean analizados cuidadosamente para que se corrobore la verdadera y muy notoria acción que los compuestos de la presente invención realmente producen. Como se muestra en dicho apéndice I, los compuestos de D1 nunca alcanzaron la inhibición del 50% y por lo tanto sus IC₅₀ fueron menores o iguales a 25uM (como máximo). Al dividir los IC₅₀ del p38 de la presente solicitud en 25 uM se apreciarán las potentes diferencias para la clase de compuestos de la presente solicitud. Por ejemplo, el compuesto p38 menos potente es 0,084 uM (ej. 101), dividido en 25 uM, equivale, por lo menos, a una diferencia en potencia de 298

veces !. Para el ejemplo 31, esta diferencia es de 6.250 veces !. Debido a que el 50% de la inhibición no se logró para los 129 compuestos, es probable que la diferencia sea sustancialmente mayor. Por lo tanto una estimación muy conservadora podría indicar que los compuestos de la presente invención son, cuando menos, 300 veces mas efectivos contra p38 que los compuestos de D1.

También resulta importante enfatizar que (como se discutió previamente), además de estar dirigido a un núcleo completamente diferente, la descripción de D2 no contiene absolutamente ninguna referencia a la posibilidad de contener alguna diferencia estructural, muy particularmente con relación al ligando Y-B. Le ruego tenga en cuenta que la manera muy simplista como se analiza el nivel inventivo de un compuesto o composición al considerar irrelevante algún cambio molecular sin que se tenga soporte experimental para tal manifestación contradice los mas caros preceptos de la ciencia química, donde cualquier cambio incluso en un solo átomo pueden conducir a modificaciones en el comportamiento físico o químico muy notorias en un compuesto, mucho mas, cuando en este caso se aportan pruebas o ensayos que muestran las muy notorias diferencias que se han encontrado experimentalmente entre los compuestos de D1 y los de la presente invención tal y como se mostró en el párrafo anterior.

No existe ninguna forma de análisis razonable que puede llevar a alguien a concluir que la combinación de D1 y D2 pudiera llevar a la presente invención. Le ruego que tenga en cuenta que el ejercicio que se realiza de comparar el dibujo de las fórmulas químicas estructurales, por cierto distintas, no es ni remotamente el que enfrenta el químico en el laboratorio tratando de solucionar un problema del estado de la técnica en el cual a dicho investigador no se le entregan dibujos de fórmulas estructurales para que los compare y establezca que modificaciones debe hacer a una fórmula estructural (pero aún si fuera así quedaría la pregunta de cómo se sintetizaría en el laboratorio, lo cual tampoco es obvio) sino que tiene que sintetizar en el laboratorio (con todo lo que esto implica como trabajo químico la síntesis) algún producto que lo lleve a solucionar el problema planteado. De hecho, este ejercicio es inaceptable desde el punto de vista de análisis jurídico de patentes porque requiere que se utilice el resultado obtenido, es decir se parta de la invención, la cual no era conocida por el inventor, para adivinar sobre un dibujo que sustituyentes se cambian. Esto en derecho de patentes se denomina *análisis ex-post facto* en inglés hindsight. Es claro que si

uno parte con el conocimiento de una respuesta a un problema, el encontrar dicha respuesta parecerá obvio.

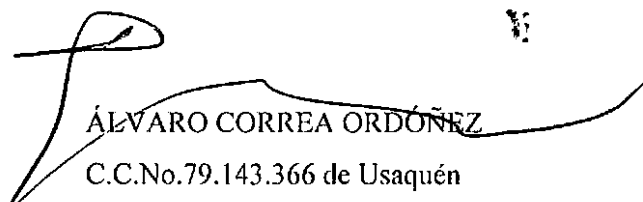
Resulta muy claro de todo lo anterior que una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido advertir o predecir que las diferencias estructurales que existen entre los compuestos de la presente invención y los de los documentos D1 y D2 (reconocidas por su Despacho) pudieran haber resultado en una actividad p30 tan inesperada.

Nos parece que los ensayos que de nuevo se anexan son contundentes en esta demostración y por lo tanto solicitamos que se reconsidere su decisión y se proceda al otorgamiento de la patente para la presente invención. Aun cuando es claro que su decisión es autónoma no se puede considerar como despreciable que 8 diferentes estudios de nivel inventivo ya hayan concluido que la presente solicitud cumple los requisitos de patentabilidad incluyendo el hecho de no considerarla obvia.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexo: Datos de prueba (apéndice I)

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Treinta y Ocho(38) del Circulo de Bogotá, D.C. da fé que el anterior escrito dirigido a:

fué presentado personalmente por: Alvaro Correa
Ordoñez

quien exhibió la C.C. N° 79143.366 de Usaquen
y T.P. No. 20.281 y manifestó que la firma y huella que aparecen
en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo:

FIRMA

Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 38 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

03 NOV 2010

HUELLA INDICE DERECHO

APPENDIX I

D1 (WO00/721129)	
EX#	p38 %inhibition at 25 micromolar*
19	2.6
33	6.6
35	5.7
36	4.6
37	3.8
49	4.7
53	4.7
93	1.0
108	3.0
132	11.3
	*ASSAY PROTOCOL: P38_FRET_SCRN

Present Patent Application (Columbian Appl. No. 04.105.789)	
EX#	IC50 (micromolar)**
1	0.017
4	0.024
7	0.017
15	0.051
21	0.008
31	0.004
32	0.072
35	0.006
37	0.035
53	0.008
72	0.064
74	0.054
80	0.014
83	0.044
101	0.084
	**p38 filtration assay