

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 22 de febrero de 2005, con el No. 05 - 016420, por el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS DE INDOLINA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 6, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/007961 del 22 de julio de 2003.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 15009, notificado el 28 de noviembre de 2008 y Oficio No. 04824, notificado el 9 de abril de 2010, para que se pronunciara sobre las observaciones efectuadas a la solicitud debido a que el capítulo reivindicatorio no cumplía con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486, la solicitud no cumplía con el requisito de unidad de invención, algunas reivindicaciones eran relativas a un uso y carecía de nivel inventivo.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 6 de abril de 2009 y 17 de agosto de 2010, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el escrito del 6 de abril la solicitante presentó cambio de título de la solicitud a: "DERIVADOS DE INDOLINONA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 3" el cual se encontró se ajustaba a las prescripciones legales.

Por otra parte, con el escrito del 17 de agosto la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fl.446 a 448) el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

QUINTO: Que mediante memorial radicado ante esta Superintendencia el 6 de julio de 2010, la doctora Luz Clemencia de Páez presentó sustitución de poder a su favor, la cual cumplió los requisitos legales.

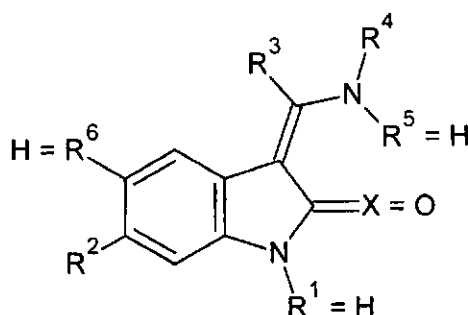
SEXTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "(...) para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SÉPTIMO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 7, contenidas en los folios 446 a 449 no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

La invención se refiere a derivados de indolinona sustituidos en posición 3 de fórmula general (I) que presentan actividad farmacológica importante frente a la inhibición de diversas quinasa como: VEGFR1, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-kit, IGF1R y HGFR, Flt-3. De igual manera, la presente solicitud se refiere a la proliferación de células humanas cultivadas, en particular, células endoteliales en procesos como la angiogénesis, pero también la proliferación de células tumorales.

En las reivindicaciones 1 a 5 se reivindican compuestos de fórmula general:



Y sus sales fisiológicamente tolerables.

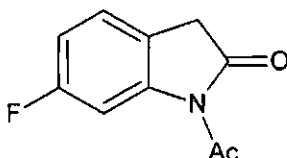
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

La reivindicación 6 proporciona un medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o sus sales, eventualmente junto con uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

La reivindicación 7 proporciona el compuesto intermediario para la manufactura de los compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1. Lo anterior con base a la siguiente fórmula:



7.2 Determinación del estado de la técnica

7.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 23 de julio del 2002, que corresponde a la solicitud alemana No. 102.33.366.1 De igual manera, se reclamó prioridad respecto de la solicitud alemana No. 103.28.533.4 de fecha 24 de junio de 2003.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 482 del expediente en estudio.

7.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO/2000/018734	Novel substituted indolinones with an inhibitory effect on various kinases and cyclin/cdk complexes	06-04-2000
D2	WO/2000/056710	3-(anilinomethylene) oxindoles as protein tyrosine kinase and protein serine/threonine kinase inhibitors	28-09-2000

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

7.3. 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".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

'Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica...'. [9]

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

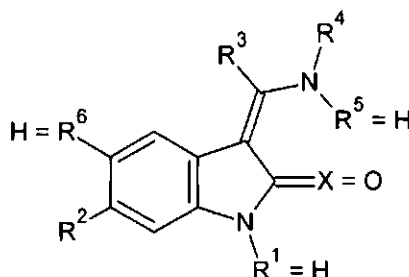
inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que 'Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...) [11]'.¹

Visto lo anterior, se advierte a la solicitante que la materia reivindicada en la presente solicitud carece de nivel inventivo porque, a los ojos de una persona normalmente versada en la materia, la obtención de dicho objeto sería obvia a partir del conocimiento brindado por el estado de la técnica.

En efecto, al realizar la comparación entre los elementos característicos de los compuestos reivindicados y aquellos revelados por el estado del arte, empleando la aproximación problema-solución, se determinó que:

Se reivindican compuestos de fórmula general (I):



Y sus sales fisiológicamente tolerables.

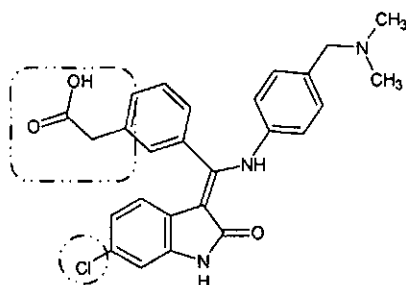
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

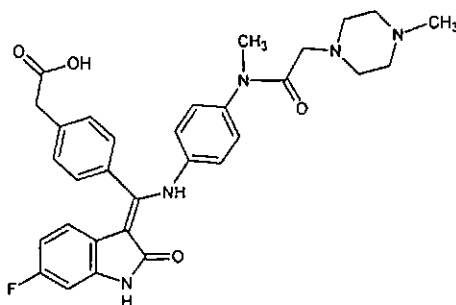
Rad. PCT/05-016420

Dentro de las especies más representativas de la solicitud se reclaman, en la reivindicación 3, las siguientes:

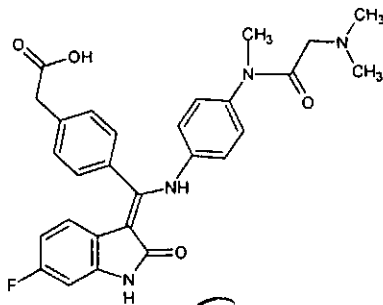
(a) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona



(d) 3-Z-[1-(4-(N-4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona



(h) 3-Z- [1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N- metil- amino) - anilino) - 1 - (4 - (2-carboxi-etil)-fenil)- metilen]-6-flúor-2-indolinona

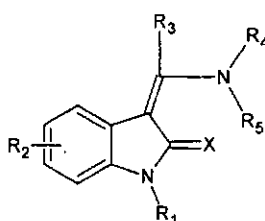


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

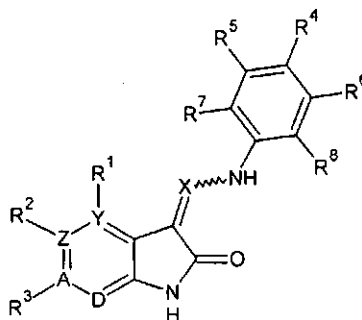
Rad. PCT/05-016420

Ahora bien, el estado del arte más cercano a la invención se revela en el documento WO/2000/018734 (en adelante llamado D1). En este documento se revelan estructuras que presentan el siguiente núcleo:



En D1, los compuestos derivados del núcleo de fórmula (I) presentan actividad moduladora de los receptores de protein-tirosin quinasa, en particular de las quinasas cíclicas CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 y sobre el receptor de las protein quinasas EGFR, FGFR, IGF-1R y KDR.

Por su parte, el documento WO/2000/056710 (en adelante llamado D2) revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



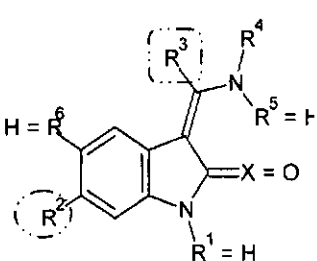
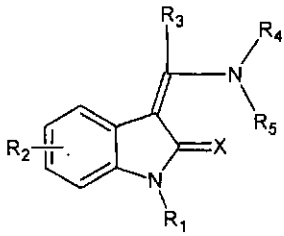
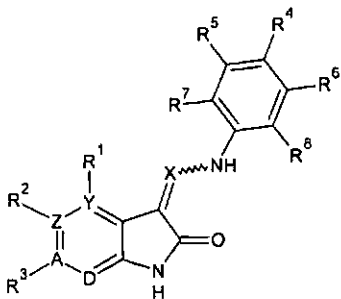
Los compuestos derivados indolil-2-ona, que enseña D2, presentan actividad como moduladores del receptor de protein tirosin-quinasa, asociados al factor de crecimiento vascular endotelial VEGFR.

Por otra parte, efectuada la comparación técnica entre los elementos característicos de la materia reivindicada y aquellos revelados por el estado del arte, D1 y D2, se establecieron las siguientes diferencias técnicas:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

Solicitud	D1	D2
		
	R ₁ es H, alquilo C ₁₋₃	Y, Z, A y D son elegidos de manera independiente entre N y C
	R ₂ es H, F, Cl, Br, alquilo C ₁₋₃ , grupo amino	R ¹ es H, alquilo alifático C ₁₋₁₂ , tiol, hidroxí, arilo, Het
	R ₃ es fenilo o naftilo sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos alquilo C ₁₋₃ , alcoxi C ₁₋₃ , carboxi, carboxi-alquenilo C ₂₋₃ , N-(carboxi-alquilo C ₁₋₃), pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes.	R ² es H, alquilo C ₁₋₁₂ , N-hidroxiimino-alquilo C ₁₋₁₂
R ² es F, Cl, Br, CN	R ₄ es H o un grupo alquilo C ₁₋₃	R ³ es H, alquilo C ₁₋₁₂ , hidroxí, dialquilo C ₁₋₁₂ -amino
R ³ es fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C ₁₋₃ o alcoxi C ₁₋₄ -carbonil-alquilo C ₁₋₃	R ₅ puede ser elegido entre: un grupo alquilo C ₁₋₃ , fenilo o un grupo naftilo	X es N, CH, CCF ₃ , alquilo C ₁₋₁₂ .
R ⁴ es fenilo o fenilo monosustituido	X es O, S	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶ pueden ser iguales o diferentes y elegidos entre H, alquilo C ₁₋₁₂ , tiol, carboxamida, hidroxí, alquilo C ₁₋₁₂ -amino-carbonil
		R ⁷ y R ⁸ son iguales o diferentes y se eligen de manera independiente entre H, halógeno, alcoxi C ₁₋₂ , hidroxí, alquilo C ₁₋₃

Con respecto a D1, la diferencia estriba en que el grupo fenilo que sustituye el grupo metiliden no incorpora sustituciones tipo carboxi-alquilo o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃. Sin embargo, en D1 se menciona que es posible que dichas sustituciones sean tipo carboxi-alquenilo C₂₋₃ o eventualmente de tipo N-carboxi-alquilo C₁₋₃.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 6.781.3

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

En cuanto a D2, las diferencias radican en que allí no se contempla la posibilidad de incluir un anillo aromático como sustituyente del grupo alquenilo de la posición 3 del anillo de indolil-2-ona. Sin embargo, los ejemplos 1 y 2 de la citada referencia revelan que las especies químicas pueden incluir en la posición 6 del anillo un átomo de halógeno tipo Br (ver págs., 69 y 70; Fls. 469 y 470).

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud bajo estudio, se diseñan compuestos derivados de indolil-2-ona como alternativas terapéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de las quinasas de tipo tirosin-quinasa, en particular, por la capacidad de los compuestos para inhibir los receptores de tirosin-quinasa tipo VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-kit, IGF1R y HGFR. En consecuencia, el problema técnico objetivo de la presente invención consiste, precisamente, en diseñar compuestos que presenten actividad inhibitoria de quinasas con mayor selectividad por el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR).

Al respecto, es preciso señalar que para los compuestos revelados por los antecedentes D1 y D2 se han atribuido actividad moduladora de los receptores de tirosin-quinasa. En especial, para el caso de los derivados de indolil-2-ona revelados por el antecedente D1, se comprobó actividad moduladora de la actividad de las quinasas cíclicas (CDK), mientras que para el caso de las indolil-2-ona del documento D2 se precisa actividad inhibitoria del receptor del factor de crecimiento endotelial VEGFR, con mejores resultados en términos de IC₅₀ para el caso del citado factor. Lo anterior debido a que los niveles de concentración requeridos para inhibir su actividad oscilan entre 0,1 μ M y 100 μ M.

En consecuencia, a partir de las enseñanzas que revelan en conjunto los documentos D1 y D2, es posible derivar los elementos característicos de los compuestos reivindicados y los resultados mejorados en términos de actividad, por lo que, a los ojos de una persona versada en la materia, resultarían obvias las modificaciones que se precisan para el núcleo de las indolil-2-onas con actividad anticancerígena.

Por otra parte, esta Oficina advierte a la solicitante que la solicitud en estudio no logra comprobar un efecto técnico inesperado o sorprendente derivado de las diferencias citadas. Lo anterior, debido a que el documento D2 ya divulgaba que para el caso del farmacóforo indolil-2-ona sustituida en posición 3 por un grupo anilino-metiliden, era evidente la selectividad y comportamiento superior frente a la quinasa VEGFR (ver págs., 133 y 141; Fl. 471 a 479). En razón a esta situación, no existe relación de causalidad alguna entre las diferencias de la solicitud bajo estudio respecto del arte previo y el efecto farmacológico atribuido.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

En conclusión, la materia reivindicada carece de altura inventiva y, por lo tanto, no cumple con el requisito de patentabilidad al que hace referencia el artículo 18 de la Decisión 486.

7.4. Sobre la respuesta de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

Respecto de la novedad, la solicitante afirma que *"(...) inicialmente deseamos poner de presente que tal como lo afirma el Examinador en la Tabla 1 del oficio No. 4824, en el documento D1 el sustituyente R³ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo sustituido, mientras que en la presente invención el sustituyente R³, el cual se encuentra en el mismo lugar que en D1, representa un grupo fenilo sustituido por un carboxi-alquilo o un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃"* (pág. 2 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 437).

Al respecto, es preciso señalar que la publicación española ES2196860, perteneciente a la familia de publicaciones equivalentes al documento D1, claramente estableció que el radical R³ de la estructura de fórmula (I) significa un grupo fenilo o naftilo y que, en cada caso, puede estar mono o di sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, carboxi, carboxi-alqueno C₂₋₃, N-(carboxi-alquilo C₁₋₃), pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes.

De otro lado, si bien es cierto que las connotaciones citadas por la solicitante, dentro del nuevo de juego de reivindicaciones para el caso de R³, no se encuentran totalmente divulgadas en D1, esto es, *"fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃"*, sí existen sustituyentes equivalentes, tal es el caso de: carboxi, alcanoil C₂₋₄-amino-alquilo C₁₋₃, carboxi-alqueno C₂₋₃, por lo que, aún cuando se logra superar la objeción sobre la novedad de la invención, continúa presentándose la falta de altura inventiva en virtud de las enseñanzas que divulga el documento D1. Lo anterior, como quiera que no existe evidencia técnica de la relación de causalidad entre la diferencia citada y el efecto farmacológico atribuido a los compuestos.

En cuanto a las características estructurales de los compuestos divulgados en D1, la solicitante manifestó que *"(...) la anterioridad D1 contiene solo ejemplos en los cuales el grupo fenilo unido al átomo de carbono en la posición 8 se encuentra sustituido cuando la indolil-2-ona no se encuentra sustituida en ninguna de las posiciones 4 a 7 o cuando se encuentra sustituida solamente en la posición 5. De*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

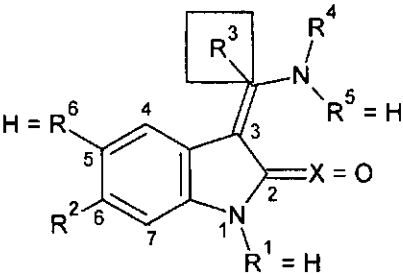
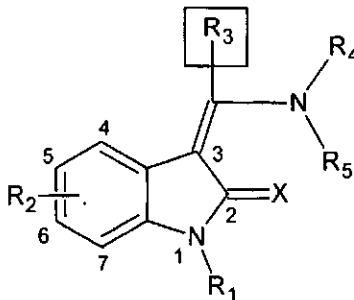
RESOLUCIÓN N° 67813'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

otro lado, en la presente invención la indolil-2-ona se encuentra siempre sustituida en la posición 6. Por lo tanto, el enfoque de D1 es sustancialmente diferente al enfoque de la presente invención, al menos en lo referente a las características estructurales de los compuestos" (pág. 6 de la respuesta al Oficio No. 04824; FI. 441).

Frente a esta afirmación, esta Oficina señala que sobre la estructura de fenilo sólo existen 6 posiciones para sustituir y en el caso de la indolil-2-ona sólo existen siete posiciones para sustituir, por lo que no es claro cuál es la posición 8 a la que hace referencia la solicitante y la manera como está numerando los núcleos.

Ahora bien, en lo que respecta a la configuración estructural de la fórmula revelada por D1 y su comparación con la fórmula reivindicada, es evidente la cercanía química y funcional, así como la actividad atribuida, hecho este que se manifiesta claramente con la valoración de los elementos que las definen, tal y como se aprecia en el siguiente cuadro comparativo:

Solicitud	D1
	
	R₁ es H, alquilo C ₁₋₃
	R₂ es H, F, Cl, Br, alquilo C ₁₋₃ , grupo amino
	R₃ es fenilo o naftilo sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos alquilo C ₁₋₃ , alcoxi C ₁₋₃ , carboxi, carboxi-alquenilo C ₂₋₃ , N-(carboxi-alquilo C ₁₋₃), pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes.
R² es F, Cl, Br, CN	R₄ es H o un grupo alquilo C ₁₋₃
R³ es fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C ₁₋₃ o alcoxi C ₁₋₄ -carbonil-alquilo C ₁₋₃	R₅ puede ser elegido entre: un grupo alquilo C ₁₋₃ , fenilo o un grupo naftilo
R⁴ es fenilo o fenilo monosustituido	X es O, S

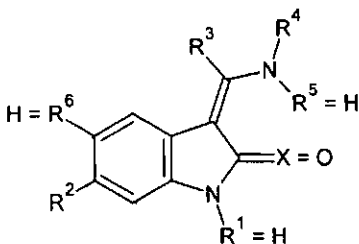
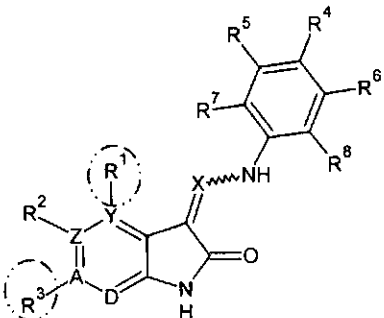
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 678131
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

Con respecto a las enseñanzas de D2, la solicitante menciona que “D2 difiere de la presente solicitud en lo que se refiere a X, R³ y R¹ de D2. De esta manera, el sustituyente X en D2 no puede ser sustituido por un grupo fenilo. Adicionalmente, el sustituyente R³ en D2 no representa un halógeno o un grupo ciano; y el sustituyente R¹ en D2 es un sustituyente diferente a un átomo de hidrógeno” (pág. 3 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 438). Y agrega, “(...) adicionalmente debido a que las enseñanzas del documento D1 no llenan el vacío de las diferencias estructurales que existen entre los compuestos de D2 y los de la presente invención, debido a que tal como se mencionó anteriormente, la anterioridad D1 no revela la posibilidad de que el sustituyente R3 sea representado por un grupo fenilo sustituido, tal como se enseña en la presente solicitud” (pág. 4 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 439).

En atención a lo anterior, esta Oficina advierte a la solicitante que coincide en algunos aspectos, en especial, en lo que tiene que ver con el radical X de la fórmula revelada por la publicación D2. Sin embargo, en lo que respecta a los radicales R³ y R¹ se difiere de la solicitante, como quiera que el radical R³ en D2 sí puede ser un átomo de halógeno y R¹ puede ser -H, tal y como en el caso de la materia reivindicada. Lo anterior se evidencia en el siguiente cuadro comparativo:

Materia Reivindicada	D2
	
	Y, Z, A y D son elegidos de manera independiente entre N y C
	R ¹ es H, alquilo alifático C1-12, tiol, hidroxil, arilo, Het
	R ² es H, alquilo C1-12, N-hidroxiimino-alquilo C1-12
R ² es F, Cl, Br, CN	R ³ es H, alquilo C1-12, hidroxil, dialquilo C1-12-amino
R ³ es fenilo sustituido con un grupo carboxi-	X es N, CH, CCF ₃ , alquilo C1-12.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

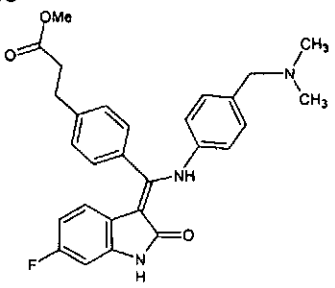
Rad. PCT/05-016420

Materia Reivindicada	D2
alquilo C ₁₋₃ o alcoxi C ₁₋₄ -carbonil-alquilo C ₁₋₃	
R ⁴ es fenilo o fenilo monosustituido	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶ pueden ser iguales o diferentes y elegidos entre H, alquilo C ₁₋₁₂ , tiol, carboxamida, hidroxil, alquilo C ₁₋₁₂ -amino-carbonil
	R ⁷ y R ⁸ son iguales o diferentes y se eligen de manera independiente entre H, halógeno, alcoxi C ₁₋₂ , hidroxil, alquilo C ₁₋₃

Por otra parte, y contrario a las afirmaciones de la solicitante, las enseñanzas del documento D1 solucionan las diferencias estructurales que existen entre los compuestos de D2, debido a que D1 sí revela la posibilidad de que el sustituyente R³ sea representado por un grupo fenilo sustituido, en especial por grupos como carboxi-alqueno C₂₋₄, tal y como se logró comprobar en los párrafos anteriores.

Con respecto al efecto inesperado, la solicitante manifiesta que “(...) aunque en la presente solicitud en la página 27 línea 6 se afirma que los compuestos de la presente invención proveen acción inhibitoria sobre diversas tirosina quinasas, el objetivo de la presente solicitud es inhibir selectivamente la proliferación de células endoteliales involucradas en la angiogénesis (formación y crecimiento de los vasos sanguíneos) con el fin de tratar enfermedades tumorales mediante la minimización del suministro de sangre al tumor” (pág. 5 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 440).

Así mismo afirma la solicitante que “Dichos compuestos muestran claramente una mayor diferencia de inhibición entre las quinasas CDK y VEGFR, tal como se muestra a continuación:

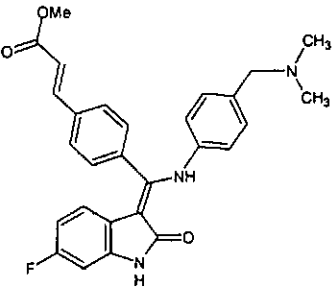
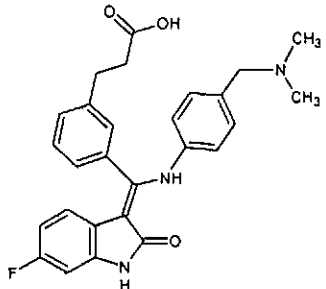
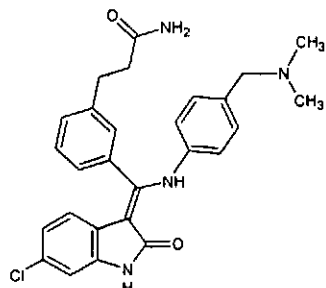
Compuesto	Inhibición VEGFR2 [nM]	Inhibición CDK4 [nM]
Ejemplo 6.3  3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-	55	2600

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813

Por la cual se deniega una patente de invención

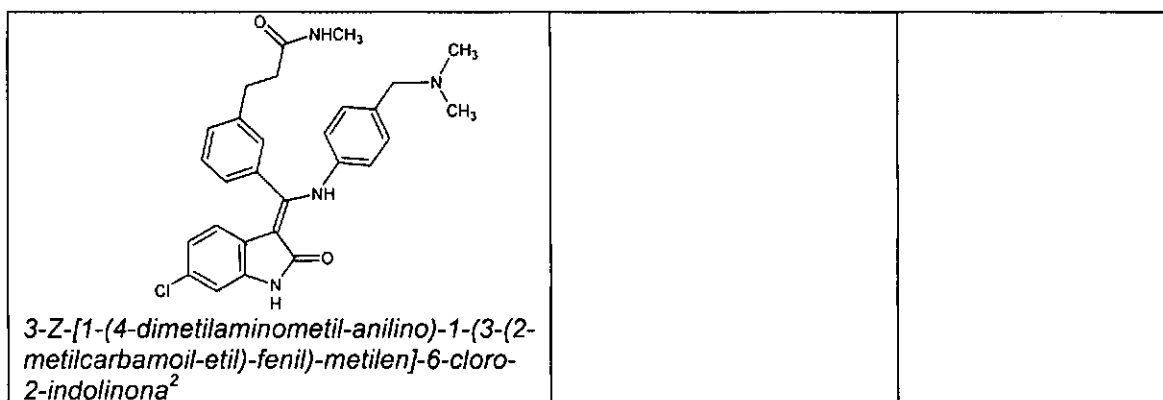
Rad. PCT/05-016420

metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona <i>Ejemplo 5.3</i>  3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona	120	2600
<i>Ejemplo 10</i>  3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona	88	>10000
<i>Ejemplo 11</i>  3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona	110	>10000
<i>Ejemplo 11.1</i>	110	>10000

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420



Por último, afirma la solicitante que “[l]os resultados de la anterior tabla muestran una inesperada y elevada selectividad de más de 20 veces entre la inhibición de VEGFR2 y CDK4 para los compuestos de la presente invención, proporcionando así un enfoque para la inhibición selectiva de la angiogénesis” (pág. 6 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 441).

Ante los anteriores argumentos, esta Oficina determina que una vez estudiados los elementos técnicos estructurales que definen los compuestos reivindicados, fue posible establecer que los documentos D1 y D2 revelan la misma actividad farmacológica para series análogas a las reivindicadas, en la forma de inhibidores de las quinasas VEGFR. De hecho, el documento D2 divulga los resultados de las pruebas de actividad y permite concluir que los derivados de la fórmula (I), allí divulgados, se caracterizan porque son capaces de inhibir la actividad del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial en rangos de concentración que oscilan entre 0,0001 y 1µM, esto es, de 0.1nM hasta 1000nM.

En particular, en las páginas 137 y 138 (Fls. 475 y 476) del documento D2 se presentan los resultados de actividad farmacológica para el caso de los ejemplos 24, 29, 30, 32, 48, 55, 58, 63, 66, 71 y 72, los cuales claramente resultan más activos frente al receptor VEGFR2 con concentraciones mínimas inhibitorias entre 1 y 10nM con respecto a IC₅₀ entre 11 y 100nM para el caso de las quinasas cíclicas CDK.

Por otra parte, dentro de los ejemplos más representativos divulgados en D2 se encuentran los compuestos:

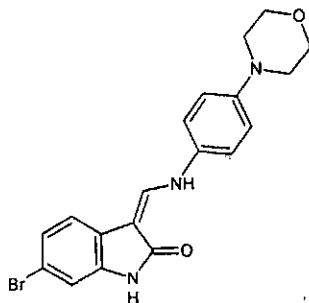
² Las denominaciones comunes para el caso de los compuestos citados por la solicitante fueron tomados de los folios: 297, 295, 301, 312 y 313 para el caso de los ejemplos 6.3, 5.3, 10, 11 y 11.1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

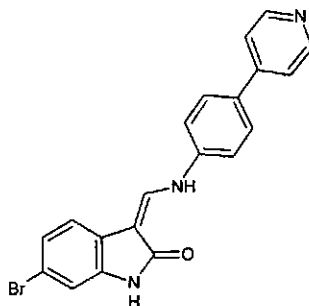
RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

Ejemplo 1: 6-Bromo-3-((Z y E)-[4-(4-morfolinil)anilino]metiliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (ver folio 469).



Ejemplo 2: 6-Bromo-3-((Z y E)-[4-(4-piridinilmetil)anilino]metiliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (ver folio 470).



Si bien es evidente que existen diferencias técnicas con respecto a la serie de estructuras reclamadas por la solicitante, y para la cual se aportaron los datos de actividad y concentración mínima inhibitoria IC₅₀, es importante reiterar que para esta Oficina es la combinación de los documentos D1 y D2 la que le permitiría a una persona normalmente versada en ciencias químicas y farmacéuticas anticipar los elementos funcionales y estructurales de los compuestos reivindicados. Lo anterior, como quiera que en el antecedente D1 no sólo se revelan compuestos estructuralmente similares a los definidos por el pliego reivindicatorio sino que se les atribuye capacidad para inhibir las series de quinasas cíclicas CDK, sus ciclinas específicas y otras de tipo HER2, VEGFR, FGFR, IGF-IR y KDR.

De otro lado, en cuanto a la actividad farmacológica divulgada en el documento D1 la solicitante argumenta que: *"los compuestos revelados en D1 son inhibidores más potentes con respecto a CDK4 que a VEGFR2 (...)"* (pág. 7 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 442). Y agrega: *"Dado lo anterior (tabla 2), los compuestos de D1 proveen un efecto no selectivo antiproliferativo en todos los tipos de células, mientras que los compuestos de la presente solicitud muestran una selectividad alta de inhibición de más de 20 veces entre VEGFR2 y CDK4"* (Ver

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

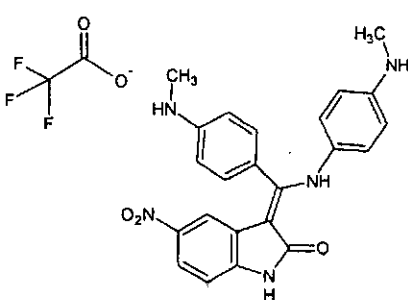
RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

Tabla 1) y en consecuencia, proporcionan un enfoque para la inhibición de la angiogénesis selectiva" (pág. 7 de la respuesta al Oficio No. 04824; Fl. 442).

Ante las anteriores afirmaciones, es preciso señalar que si bien en el documento D1 no se menciona la posible actividad selectiva y superior frente al receptor VEGFR por parte de los compuestos allí divulgados, resulta evidente y visible, para cualquier persona versada en ciencias farmacéuticas, que los compuestos comparten un buen número de elementos estructurales con aquellos que se reivindican por la solicitante. Tal es el caso de la sustitución en posición 3 del anillo de indolil-2-ona por un grupo metiliden que, por una parte, se encuentra sustituido por un grupo dimetilaminometil-anilina y, por la otra, por un anillo de fenilo sustituido y la única diferencia con respecto a los compuestos reclamados, radica en que la citada serie no incluye un átomo de halógeno sobre la posición 6 sino un grupo NO₂ en posición 5.

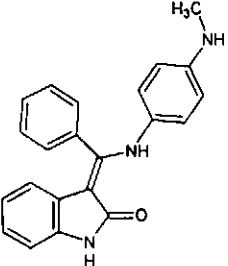
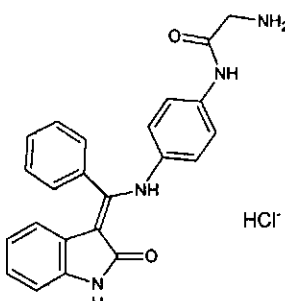
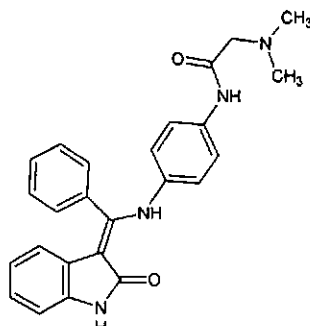
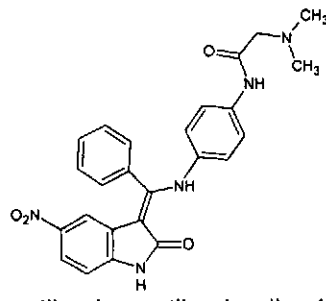
Igualmente, como se ha venido señalando en repetidas oportunidades, no se puede evaluar un efecto farmacológico, como el que pretende resaltar la solicitante, sin evidenciar los elementos estructurales que diferencian la serie de compuestos reivindicados de las enseñanzas reveladas por el estado del arte. En razón a lo anterior, esta Oficina, con base en la tabla 2 que cita la solicitante en la respuesta allegada de fecha 17 de agosto 2010, decidió dibujar las estructuras de los compuestos citados a fin de demostrar con claridad que la diferencia con respecto a la divulgación de D1, es decir, la no incorporación de un átomo de halógeno sobre la estructura anular de indolil-2-ona, no es la causa del efecto técnico indicado por la solicitante, toda vez que la serie de compuestos divulgada por el documento D1 también presentan actividad inhibidora sobre las quinasas:

Compuesto	Inhibición VEGFR2 [nM]	Inhibición CDK4 [nM]
Ejemplo 149  (Z)-dihidro-trifluoroacetato de 3-[1-(4-aminometil-fenilamino)-1-(4-aminometil-fenil)-metiliden]-5-nitro-2-indolinona	790	36
Ejemplo 55	3700	170

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

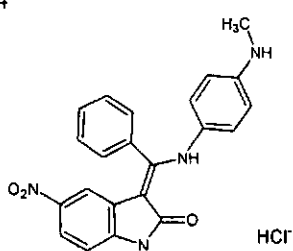
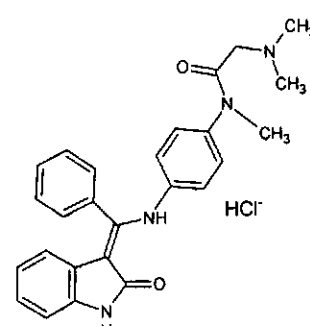
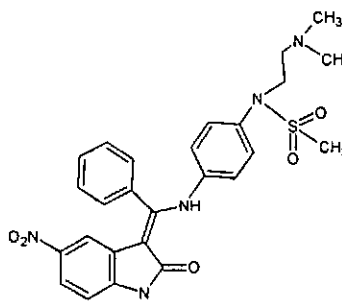
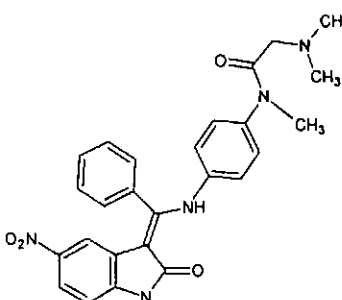
Rad. PCT/05-016420

 (Z)-3-[1-(4-aminometil-fenilamino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona		
Ejemplo 35  (Z)-hidrocloruro de 3-[1-(4-aminometilcarbonilamino-fenilamino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona	6200	51
Ejemplo 41  (Z)-3-[1-(4-dimetilaminometilcarbonilamino-fenilamino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona	6900	160
Ejemplo 94  (Z)-3-[1-(4-dimetilaminometilcarbonilamino-fenilamino)-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona	4000	41

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

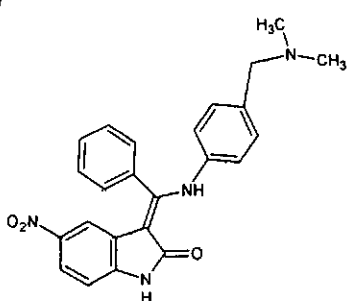
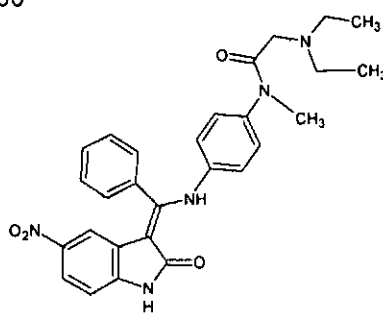
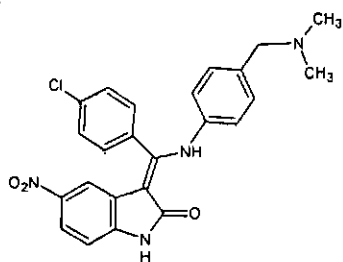
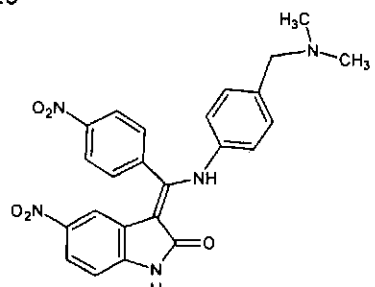
Rad. PCT/05-016420

Ejemplo 114  (Z)-hidrocloruro de 3-[1-(4-aminometil-fenilamino)-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona	4000	190
Ejemplo 48  (Z)-hidrocloruro de 3-[1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-fenilamino]-1-fenil-metiliden]-2-indolinona	500	76
Ejemplo 202  (Z)-3-[1-[4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona	530	61
Ejemplo 99 	2000	99

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

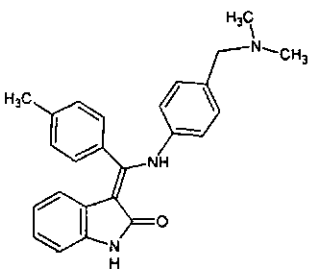
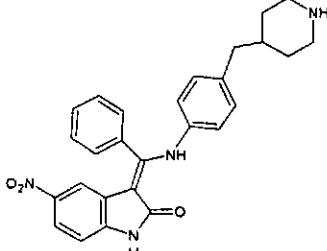
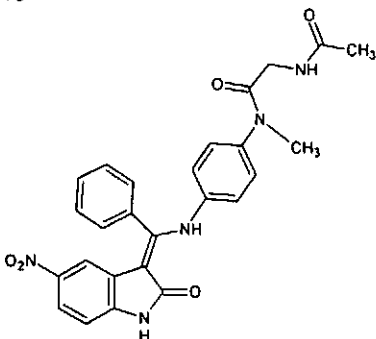
Rad. PCT/05-016420

(Z)-3-[1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-1-fenilamino]-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona Ejemplo 117 	1400	3,8
(Z)-3-[1-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-1-fenil-metiliden-5-nitro-2-indolinona Ejemplo 100 	180	93
(Z)-3-[1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-1-fenilamino]-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona Ejemplo 222 	100000	430
(Z)-3-[1-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-1-(4-cloro-fenil)-metiliden]-5-nitro-2-indolinona Ejemplo 220 	10000	230

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

(Z)-3-[1-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-1-(4-nitro-fenil)-metiliden]-5-nitro-2-indolinona Ejemplo 211	500	310
		
(Z)-3-[1-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-1-(p-tolil)-metiliden]-2-indolinona Ejemplo 170	140	0,6
		
(Z)-3-[1-(4-piperidinometil-fenilamino)-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona Ejemplo 140	2100	300
		
(Z)-3-[1-[4-(N-acetilaminometilcarbonyl-N-metil-amino)-fenilamino]-1-fenil-metiliden]-5-nitro-2-indolinona		

Por último, teniendo en cuenta que en el documento D2 se presentan compuestos que incorporan un átomo de Bromo en la posición 6 del anillo de indolil-2-ona (ver ejemplos 1 y 2 del documento D2, pág. 69 y 70; Fl. 469 y 470) y que su actividad farmacológica tiene que ver con la inhibición de quinasas de tipo VEGFR y CDK y que en particular la inhibición que allí se presenta es mayor en el caso de las quinasas VEGFR, dado que se presentan IC₅₀ en el rango comprendido entre 0,1nM y 100nM (ver datos biológicos de D2, pág. 133; Fl. 471 líneas 15 a 21), es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 67813

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-016420

posible concluir que la suma de enseñanzas de los documentos D1 y D2 anticiparon los resultados que atribuye la solicitante a su solicitud.

Por otra parte, la solicitante no logra demostrar la existencia de un efecto técnico inesperado y la relación de causalidad entre las diferencias estructurales halladas y el efecto técnico, por lo que, en tales circunstancias, la conclusión continúa siendo la falta de altura inventiva de la materia reivindicada.

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

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS DE INDOLINONA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 3".

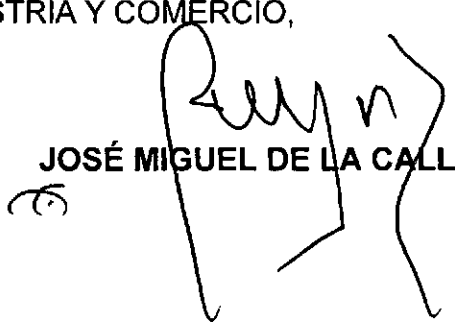
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderado de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 NOV. 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
Luz Clemencia de Páez
Carrera 4 No. 72 - 35
Bogotá D.C.

202095

Página 22 de 22

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia