

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

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 17 de mayo de 2012, con el N° 12-081901-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Plexxikon, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA MODULACIÓN DE CINASAS, E INDICACIONES PARA ELLO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/057293 del 18 de noviembre de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 665 del 31 de octubre de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6660, notificado por fijación en lista el 10 de junio de 2014, 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° 12-081901-00008-0000 del 16 de octubre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 11 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.

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 11 presentes eel radicado N° 12-081901-00008-00000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos alternativos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de pirrolo [2,3-d] pirimidina, como inhibidores de la kinasa RAF, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de noviembre de 2009, 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:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	US2008/0167338	"Compounds and methods for kinase modulation and indications thereof"	10/Julio/2008
D3	WO2007/013896	"Compound modulating C-KIT and C-FMS activity and uses thereof"	01/Febrero/2007

El documento D2¹ divulga compuestos moduladores de kinasa, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Págs. 2 – 4).

El documento D3² divulga compuestos moduladores de kinasa, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Págs. 4 – 7).

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*

1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008167338A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080710&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_ES)

CC=US&NR=2008167338A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080710&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_ES

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007013896A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070201&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_ES)

CC=WO&NR=2007013896A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070201&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_ES

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

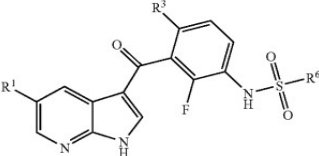
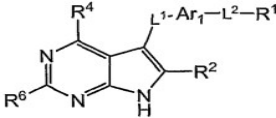
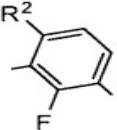
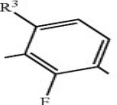
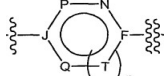
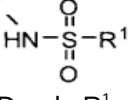
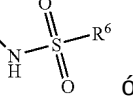
RESOLUCIÓN No:76510
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

compuesto que tiene la estructura química de la Fórmula I o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde...” (Pág. 21 – 24 del radicado N° 12-081901-00008-0000).

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:

Tabla 1

Características esenciales	D2	D3
Compuesto de Fórmula I 	Compuesto de Fórmula III (Pág. 8, párr. [0055] – [0058]) 	Compuesto de la Fórmula (Pág. 9, ln. 13)  R ² y R ⁶ son H (Pág. 5, ln. 9) L ¹ es C=O (Pág. 4, ln. 19)
X es N	No se menciona	N en posición 5 del anillo de pirrolo [2,3-d] pirimidina
Y es NR ³ R ⁴ donde: R ³ y R ⁴ son alquilo inferior, o; R ³ y R ⁴ forman un heterociclo de 3-7 miembros que contienen 0-1 heteroátomos adicionales seleccionado de O, N o S, o; R ³ es H y R ⁴ es H, OR ⁸ o alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más R ¹¹	No se menciona	R ⁴ es NR ¹⁰ R ¹¹ (Pág. 5, ln. 9 y 14), donde R ¹⁰ y R ¹¹ son alquilo inferior, o R ¹⁰ y R ¹¹ forman en conjunto un heterociclo de 5 a 7 miembros (Pág. 7, ln. 17 – 26)
 R ² es H, F, Cl	 R ³ es H, F, Cl (Pág. 2, párr. [0013])	Ar ¹ es  (Pág. 5, ln. 23 – 26)
 Donde R ¹ es, arilo opcionalmente sustituido por R ⁶ o heteroarilo opcionalmente sustituido por R ⁷ .	 Donde R ⁶ es un heteroarilo sustituido (Pág. 8, párr. [0058]); R ² es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, entre otros (Pág. 1, párr. [0009]; párr. 2, párr. [0012])	L ² es (alk) _a NR ⁹ SO ₂ (alk) _b , donde a y b son cero (Pág. 5, ln. 3) R ¹ es alquilo inferior sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido (Pág. 5, ln. 6 - 8)

Como se dijo anteriormente, el documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a los compuestos de la solicitud en estudio, porque se mencionan compuestos de las fórmulas I y III derivados de (3 – sulfonilamino – 2 – fluorofenil) (4 – halo pirrolo [2,3-b] piridin – 3 – il)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

metanona, como inhibidores de kinasa, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (D2: Pág. 1, párr. [0009]; págs. 2 y 3, párr. [0011] – [0015]; págs. 6 y 7, párr. [0042], [0045]; págs. 8 a 10, párr. [0055] – [0058])

La diferencia entre los compuestos de la presente solicitud con respecto a los compuestos divulgados en el documento D2, consiste en que la presente solicitud presenta compuestos derivados de pirrolo [2,3-d] pirimidina con el sustituyente Y en posición 4 de este anillo, mientras que los compuestos del documento D2 son compuestos derivados de pirrolo [2,3-b] piridina sin ningún sustituyente en la posición 4 de este anillo.

Esta diferencia confiere el efecto técnico de incrementar la potencia de los compuestos de la solicitud.

El problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: Como modificar los compuestos divulgados en el documento D2, para obtener compuestos alternativos moduladores de kinasa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

El documento D3 divulga un compuesto derivado de pirrolo [2,3-d] pirimidina que contiene un sustituyente R^4 en posición 4 de este anillo, el cual puede ser $NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} son alquilo inferior o forman conjuntamente un heterociclo de 4 a 7 miembros (Pág. 4, ln. 19; pág. 5, ln. 3, 6 – 14, 23 – 26; pág. 6, ln. 12 – 14; pág. 7, ln. 17 – 26; pág. 9, ln. 13).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D2 y D3, sin ningún esfuerzo, modificaría los compuestos del documento D2, obteniendo el anillo de pirrolo [2,3-d] pirimidina con un sustituyente en la posición 4 del mismo según lo sugiere el documento D3, para obtener las composiciones propuestas en la presente solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D2 y D3, carece de Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 11 divulga *“Un método para preparar un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho método comprende: poner en contacto un compuesto de la Fórmula IVc con un*

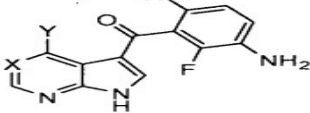
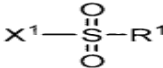
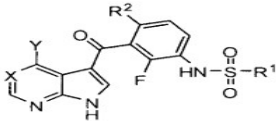
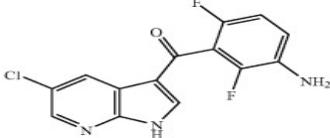
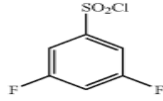
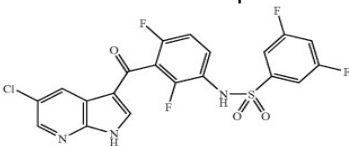
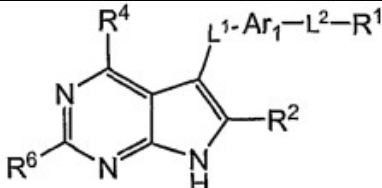
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

compuesto de la Fórmula V bajo condiciones suficientes para formar el compuesto de la fórmula I, donde X¹ es halógeno y X es N” (Pág. 37 y 38 del radicado N° 12-081901-00008-0000).

Tabla 2

Solicitud	D2	D3
Proceso de síntesis	Proceso de síntesis (Pág. 44, esquema 14; pág. 55, párr. [0353])	Compuesto de la Fórmula (Pág. 9, ln. 13)
Un compuesto de fórmula IVc  Reacciona con un compuesto de fórmula V (X¹ es halógeno)  Para obtener el compuesto de Fórmula I 	El compuesto 56  Reacciona con el compuesto 57  Para obtener el compuesto 58 	 R² y R⁶ son H (Pág. 5, ln. 9) L¹ es C=O (Pág. 4, ln. 19)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano al método de síntesis de los compuestos de la solicitud en estudio, porque se describe un proceso de síntesis donde reacciona el compuesto 56 (un derivado de anilina) con el compuesto 57 (cloruro de 3, 5 – difluoro bencenosulfonilo) para obtener el compuesto 58 (D2: Pág. 44, esq. 14; pág. 55, párr. [0353]).

La diferencia entre el método de la presente solicitud con respecto al esquema sintético divulgado en el documento D2, consiste en que la presente solicitud se obtiene un compuesto sustituido en posición 4 del anillo pirrolo [2,3-d] pirimidina, mientras que en el proceso descrito en el documento D2, este conduce a obtener un compuesto sustituido en posición 5 del anillo pirrolo [2,3-b] piridina.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o superior al proceso de la solicitud, con respecto al proceso divulgado en el documento D2.

El problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: Como modificar el proceso divulgado en el documento D2, para establecer un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

proceso alternativo de síntesis que conduzca a obtener compuestos alternativos moduladores de kinasa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

El documento D3 divulga un compuesto derivado de pirrolo [2,3-d] pirimidina sustituida en posición 4 (Pág. 9, ln. 13).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D2 y D3, sin ningún esfuerzo implementaría la síntesis descrita en el esquema 14 del documento D2, modificando el compuesto de partida por un derivado 4 – sustituido de pirrolo [2,3-d] pirimidina tal como lo sugiere el compuesto del documento D3, teniendo en cuenta el acople entre el grupo anilino y el cloruro de bencenosulfonilo como la reacción principal, para obtener el proceso de síntesis propuesto en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 11, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D2 y D3, carece de Nivel Inventivo.

La solicitante afirma que el documento D2 no se puede considerar como el estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud, porque el documento D2 hace referencia a compuestos estructuralmente diferentes y que dichas diferencias estructurales afectan propiedades tales como la polaridad y la capacidad de formación de puentes de hidrógeno, modificando la afinidad por los blancos terapéuticos. Este Despacho aclara que al comparar la estructura de los compuestos de la solicitud con el documento D2 se observa que comparten grupos moleculares en común, los cuales consisten en un biciclo nitrogenado que se sustituye en posición 3 por un grupo carbonilo, el cual se une a un 2, 4 - difluoro anilina, donde este grupo amino se une a un grupo bencenosulfonilo sustituido. Por lo tanto, al conformarse de los mismos grupos sustituyentes, la distribución espacial de los compuestos de la solicitud y de los compuestos del documento D2 es la misma lo que representa que interactúan con el mismo receptor, lo que si permite aseverar que el documento D2 si se puede considerar como el estado de la técnica más cercano a la solicitud, cuya diferencia con respecto a la solicitud se suple con lo sugerido por los conceptos del documento D3, como se analizará más adelante.

También, la solicitante establece que los compuestos de la solicitud inhiben las kinasas B-Raf, V600E y c-Raf-1, cuya actividad se encuentra en el orden de 0.1µM, mientras que la actividad de los compuestos del documento D2 es del orden de 10µM, lo que resulta en que los compuesto de la solicitud son 100 veces más potentes con respecto a los compuestos del documento D2. Este Despacho aclara que los resultados establecidos para la actividad de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

los compuestos al no ser absolutos, no es posible establecer de manera evidente un mejor efecto técnico, aunque el orden base de magnitud sea diferente, porque no establece de manera concreta la magnitud de la actividad de los mismos. Por ejemplo, muchos compuestos de la solicitud reseñados con valores de actividad $> 0.1\mu\text{M}$, se establece que su actividad puede ser $0.5\mu\text{M}$, $1.7\mu\text{M}$, $24\mu\text{M}$, $357\mu\text{M}$, entre otros, que cumplen con la condición de ser $> 0.1\mu\text{M}$. de igual manera, muchos compuestos descritos en el documento D2 reportan valores de actividad $< 10\mu\text{M}$, de tal manera que la actividad de $7\mu\text{M}$, $0.84\mu\text{M}$, $0.059\mu\text{M}$, entre otros, que cumplen con la condición de tener actividad $< 10\mu\text{M}$. Por lo tanto, se puede establecer que los compuestos de la solicitud reportados con actividad $\text{IC}_{50} > 0.1\mu\text{M}$ y que los compuestos divulgados en el documento D2 con actividad $\text{IC}_{50} < 10\mu\text{M}$ pueden reportar un valor exacto de IC_{50} similar, por lo que no se puede considerar que por el hecho de modificar la escala de determinación de IC_{50} , se pueda comprobar un efecto técnico mejorado.

Por otra parte, la solicitante menciona que de acuerdo con los conceptos mencionados en los documentos D2 y D3, una persona versada en la materia no se vería motivada a combinar dichos documentos para obtener los compuestos propuestos en la solicitud, sino que obtendría compuestos derivados de pirrolo [2,3-b] piridina, porque los compuestos divulgados en los documentos D2 y D3 muestran preferencia para obtener compuestos derivados de pirrolo [3,2-b] piridina y que los compuestos del documento D3 inhiben kinasas c-kit y c-fms, las cuales son diferentes a las kinasas que inhiben los compuestos reclamadas en la solicitud (B-Raf, V600E y c-Raf-1), por lo cual una persona versada en la materia no encontraría motivación alguna a desarrollar los compuestos de la solicitud. Este Despacho aclara que, tal como se mencionó anteriormente, el documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano porque divulga compuestos derivados de (3 – sulfonilamino – 2 – fluorofenil) (4 – halo pirrolo [2,3-b] piridin – 3 – il) metanona como inhibidores de RAF kinasa, que comparte las mismas características estructurales, con la diferencia de que el núcleo central de los compuestos de la solicitud es pirrolo [2,3-d] pirimidina sustituido por un grupo amino en la posición 4, mientras que los compuestos divulgados en el documento D2 contiene el anillo de pirrolo [2,3-b] piridina sin sustituyente en la posición 4 de este anillo. Sin embargo, esta diferencia es subsanada por las enseñanzas del documento D3, el cual sugiere la obtención de compuestos derivados de pirrolo [3,4-d] pirimidina que inhibe kinasas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, por lo que la combinación de los conceptos de los documentos D2 y D3 permiten obtener los compuestos propuestos en la solicitud; además, este Despacho aclara que el documento D3 si es relevante para determinar el nivel inventivo de la solicitud, ya que los conceptos de este documento están dirigidos a obtener compuestos inhibidores de kinasas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:76510

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-081901

por lo que si pertenecen plenamente al campo técnico de la solicitud.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA MODULACIÓN DE CINASAS, E INDICACIONES PARA ELLO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Plexxikon, Inc., 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 16 Dic 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Aprobó: José Luis Londoño Fernández