

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38962

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-187143

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 22 de octubre de 2012, con el N° 12-187143-00000-0000, 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 QUINASA E INDICACIONES DE LA MISMA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/033192 del 20 de abril de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 662 del 15 de febrero de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 21488, notificado por fijación en lista el 26 de noviembre de 2013, 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° 12-187143-00010-0000 del 02 de abril de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 19 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. Asimismo, modifica el título de la solicitud el cual quedará de la siguiente manera: "DERIVADOS DE 1/7H-PIRROLO[2,3-B/D]PIRIDINAS/PIRIMIDINA, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS MISMOS Y MÉTODOS PARA LA MODULACIÓN DE QUINASAS".

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 19, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38962

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-187143

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos alternativos inhibidores de tirosin kinasas, para el tratamiento de cáncer y de enfermedades autoinmunes.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de pirrolo piridina o de pirrolo pirimidina, como inhibidores de las kinasas Fms, Kit y Trk, para el tratamiento de cáncer y de enfermedades autoinmunes.

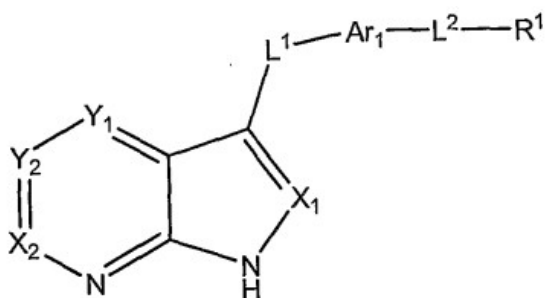
6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de abril de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la 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 Presentación
D1	WO2007013896	"Compounds modulating C-kit and C-Fms activity and uses thereof"	01 de febrero de 2007

El documento D1¹ divulga compuestos heterocíclicos como moduladores de las kinasas KIT y FMS, para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes.



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 tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *"un compuesto*

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

CC=WO&NR=2007013896A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20070201&DB=&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

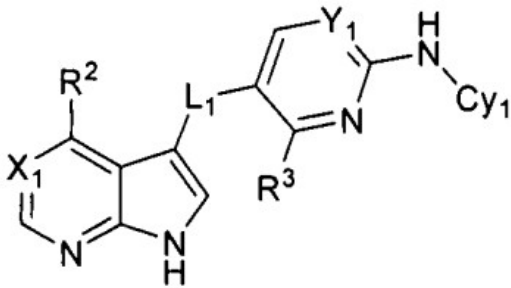
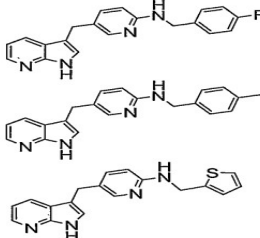
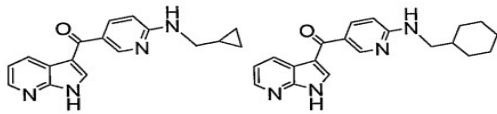
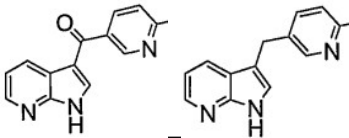
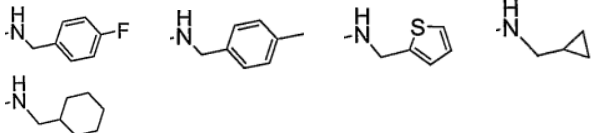
RESOLUCIÓN No:38962

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-187143

que tiene la estructura química de la Fórmula (I)” (Ver página 11 del radicado N° 12-187143-00010-0000).

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) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

Solicitud	D1
Compuesto de la fórmula I 	Compuestos P0006, P0007, P0008 (Pág. 112)  Compuestos P0030, P0031 (Pág. 114) 
X₁ es -N=; Y₁ es CH; L₁ es CH₂ o C=O; R² es H; R³ es flúor o cloro	
NH – Cy₁, donde Cy₁ es cicloalquilo, fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos	

El documento D1 se considera el estado de la técnica el más cercano a los compuestos de esta invención de acuerdo con la reivindicación 1, porque divulgan compuestos derivados de pirrolo [4,5-b] piridina, como moduladores de quinasas kit y fms, para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes (D1: Pág. 112, compuestos P0005 – P0008; pág. 114, compuestos P00016, P00017, P00018, P00023, P00026, P00030, P00031).

La diferencia entre el objeto de la presente invención frente a los compuestos divulgados en D1, consiste en la definición de X₁, el cual es un átomo de nitrógeno y en la sustitución de R³, que es un cloro o flúor, cuando Y₁ es -C(H)=.

No obstante, tales diferencias no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja a la presente invención, porque cuando se realiza un análisis estructural detallado de los compuestos ya revelados en D1, frente a los revelados en el capítulo descriptivo, se puede observar que en la presente solicitud también se incluían los compuestos con el anillo farmacofórico tal como se encuentra en el estado del arte.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38962

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-187143

Es decir, que se realizó una limitación de la materia que ahora se encuentra dirigida a compuestos donde X_1 es siempre un átomo de nitrógeno, pero esa modificación contraría inclusive el mismo capítulo descriptivo ya que allí se encuentran ejemplos donde dicho X_1 no es nitrógeno sino es un átomo de carbono (p. ej. Comp. P-3009). Por lo anterior, surge el interrogante de si tal diferencia sí representa un avance o mejoría técnica ya que esto no puede comprobarse puesto que no se realizó una comparación de actividad entre los compuestos de D1 y los de la presente invención, ya que el documento D1 sí muestra datos de inhibición sobre quinasas Fms y Kit, inclusive con valores similares de actividad. Lo anterior puede verse en D1, donde el IC_{50} es de 1-100nM, sobre quinasas c-kit y c-fms (D1: ver pág. 36, primer párrafo), y los valores sobre las mismas quinasas en la presente invención fueron del orden de 10 nM o menos en el mejor de los casos (ver capítulo descriptivo, párr. [0727]). Por lo tanto, cuando se comparan los compuestos de la presente invención, con los compuestos de D1, sobre las mismas quinasas, no se observa ninguna mejoría técnica o avance sobre el estado del arte. Ahora bien, el hecho de que en el documento D1 no se mencione actividad moduladora de quinasa Trk, no quiere decir que tales compuestos no tengan dicha actividad y como la solicitante falló en demostrar con ejemplos específicos que son mejores los de la presente invención que los del documento D1 sobre quinasas Trk, tampoco puede reconocerse el nivel inventivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo obtener compuestos inhibidores de tirosin quinasas, para el tratamiento de cáncer y de enfermedades autoinmunes, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

Sin embargo, el documento D1 ya divulgaba compuestos derivados de pirrolo[4,5-b]piridina, como moduladores de quinasas Kit y Fms, para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes. Particularmente divulga (página 263, reivindicación 1) compuestos de estructura P0006, P0007, P0008, P0030 y P0031, donde se observa que L_1 es CH_2 o $C=O$, Ar puede ser piridina, L_2 puede ser un enlace y R^1 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo, X_2 e Y_1 son CH, Y_2 pueden ser N o CR^5 .

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1 que actúan como moduladores de Quinasas Kit y Fms, habría podido “proponer” nuevos compuestos similares a los ya conocidos en el arte previo, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 19, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características inventivas adicionales a la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones carecen de Nivel Inventivo.

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 12-187143-00010-0000, que la presente solicitud sí presenta nivel inventivo, sustentado en dos razones principales: En primer lugar, en las modificaciones estructurales propuestas, en donde X_1 es $-N=$, Y_1 es $-N=$ y R^3 es H; o Y_1 es $-C(H)=$ y R^3 es flúor o cloro, y en segundo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38962

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-187143

lugar, en que los compuestos de la presente invención no solo poseen actividad moduladora de c-fms, sino también actividad moduladora de quinasa Trk.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

- En primer lugar, frente a las modificaciones estructurales propuestas y de conformidad con lo señalado anteriormente, no se puede observar una ventaja técnica o mejoría comprobada de los compuestos de la presente invención, cuando se realizan las modificaciones estructurales a los compuestos ya conocidos en D1. Por el contrario, las sustituciones en compuestos heterocíclicos conocidos, en los sustituyentes y/o en sus heteroátomos, son labores de rutina para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en los anillos como ocurre con los isósteros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes o bivalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación en sus anillos equivalentes ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los anillos ya conocidos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ y LD₅₀ a partir de algunas modificaciones en la posición o en el tipo de heteroátomos del anillo, como ocurre cuando se modifica un carbono de un anillo aromático con un nitrógeno que hace parte del mismo.
- En segundo lugar, frente al argumento de la solicitante de la actividad moduladora de quinasa Trk de los compuestos de la presente invención que no se presenta en los compuestos de D1, cabe señalar que en el capítulo descriptivo (párr. [0727] – [0731]) existen datos de actividad inhibidora bioquímica de las quinasas Fms, Kit, Flt3, TrkA y TrkC, es decir que la diana farmacológica no se encuentra dirigida exclusivamente sobre quinasas Trk, sino que dichos compuestos muestran actividad global sobre tirosin quinasas. Esto se debe a su estructura farmacofórica y es relevante porque si se comparan los compuestos de la invención frente a los de D1, que son estructuralmente similares, se encuentran datos de actividad estadísticamente cercanos unos frente a otros sobre quinasas c-fms y c-kit, como se demostró anteriormente, y frente a las demás quinasas no se realizó una comparación de los compuestos de la presente invención que indiscutiblemente sirva de argumento para demostrar un efecto técnico inventivo inesperado o ventajoso, ya que tanto los compuestos de la presente invención como los de D1, actúan contra patologías asociadas con cáncer y enfermedades autoinmunes sin observarse ventaja sobre lo ya divulgado en el estado de la técnica.

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

2 **Silverman, R. B.**, "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38962

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-187143

Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS DE 1/7H-PIRROLO[2,3-B/D]PIRIDINAS/PIRIMIDINA, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS MISMOS Y MÉTODOS PARA LA MODULACIÓN DE QUINASAS".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Plexxikon, Inc., advirtiéndole(s) 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 Jun 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández