

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-076384- -00018-0000

Señor

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Fecha: 2012-06-01 16:45:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14

Referencia: Expediente No. 06.076.384

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Proceso para preparar carboxamidas 2-aminotiazol-5-aromáticas como inhibidores de la cinasa"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

MEMORIAL DE COMPLEMENTACIÓN

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 en referencia, manifiesto lo siguiente:

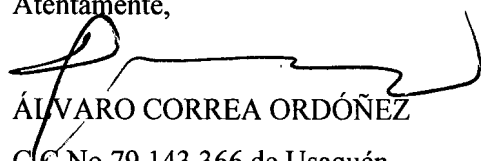
Dando alcance al Recurso de Reposición radicado el 30 de mayo de 2012, bajo el número de radicación 06-076384-00017-0000, me permito allegar lo siguiente:

1. Copia de la Resolución No. 001697-2010/DIN-INDECOPI emitida por la INDECOPI, por medio de la cual otorga patente para la invención No. 128.05, titulada "COMPUESTOS PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-

AROMÁTICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA” en nombre de Bristol-Myers Squibb Company.

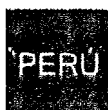
2. Copia del título otorgado por dicha entidad para la patente arriba citada.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281



PERÚ
Presidencia
del Consejo de Ministros

INDECOPI

DIRECCIÓN DE INVENCIÓNES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

EXPEDIENTE N° 000762-2007/OIN

RESOLUCION N° 001697-2010/DIN-INDECOPI

Lima, 09 de diciembre de 2010

Patente de invención: Concedida

Mediante expediente N° 000762-2007/OIN, iniciado el 15 de junio de 2007, con prioridades de fechas 06 de febrero de 2004 y 04 de noviembre de 2004, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY de Estados Unidos de América, solicita patente de invención para "COMPUESTOS PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMATICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA", C.I.P.7 C07D 285/01; A61K 31/03; A61K 31/04; A61K 31/16, cuyos inventores son BANG-CHI CHEN; ROBERTO DROGHINI; JEAN LAJEUNESSE; JOHN D. DIMARCO; MICHAEL A. GALELLA y RAMAKRISHNAN CHIDAMBARAM.

1. CUESTION PREVIA

La presente solicitud fue presentada como fraccionaria de la solicitud N° 000128-2005/OIN, por lo que se considera como fecha de presentación la de la solicitud original, es decir el 04 de febrero de 2005, tal como consta en proveído de fecha 22 de junio de 2007.

1. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

La invención solicitada reúne los requisitos establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que aprueba el Régimen Común sobre Propiedad Industrial, conforme aparece del informe que corre de fojas 216 a 224 del expediente.

La presente resolución se emite en aplicación de la norma legal antes mencionada y en uso de las facultades conferidas por los artículos 37 y 40 de la Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI) sancionada por Decreto Legislativo N° 1033, concordado con el artículo 4 del Decreto Legislativo 1075 que aprueba las disposiciones complementarias a la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

INSTITUTO NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA Y DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle De la Prosa 138, San Borja, Lima 41 - Perú Telf: 224 7800 / Fax: 224 0348

E-mail: postmaster@indecopi.gob.pe / Web: www.indecopi.gob.pe

M-DIN-14/1B





PERÚ

Presidencia
del Consejo de Ministros

INDECOPI

2. RESOLUCION DE LA DIRECCION DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGIAS

OTORGAR, patente de invención para "COMPUESTOS PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS 2-AMINOTIAZOL-5-AROMATICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA", C.I.P.7 C07D 285/01; A61K 31/03; A61K 31/04; A61K 31/16, a favor de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY de Estados Unidos de América, por un plazo de veinte (20) años, contados desde el 04 de febrero de 2005, fecha de presentación de la solicitud, aprobándose las 9 reivindicaciones que corren a fojas 208 y 209 del expediente.

Regístrese y Comuníquese

SERGIO RODRÍGUEZ SORIA
Director (e) de Invenciones y
Nuevas Tecnologías
INDECOPI



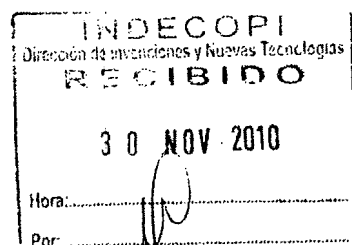
INSTITUTO NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA Y DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Calle De la Prosa 138, San Borja, Lima 41 - Perú Telf: 224 7800 / Fax: 224 0348

E-mail: postmaster@indecopi.gob.pe / Web: www.indecopi.gob.pe

M-DIN-14/1B





INFORME TÉCNICO GMM 55-2010 / a

EXPEDIENTE : N° 000762-2007/OIN de fecha 2005-02-04
SOLICITANTE : BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY
PRIORIDAD : US 60/542,490 de fecha 2004-02-06
PRIORIDAD : US 60/624,937 de fecha 2004-11-04
ASUNTO : Examen de fondo de la solicitud de patente de invención titulada
"Compuestos para preparar carboxamidas 2-aminotizol-5-aromáticas como inhibidores de la cinasa" efectuado de acuerdo con el Artículo 45 de la Decisión 486.

1. ANTECEDENTES:

1.1 Con fecha 04.02.2005 se presentó el expediente 000128-2005, el cual constaba de 32 reivindicaciones, que fueron analizados mediante informe técnico TD 10-07; concluyéndose que:

- Las reivindicaciones **1 a 18, 20 a 24, 26, 27 y 29 a 32** NO CUMPLEN con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina,
- La reivindicación **19** está referida al uso, por lo tanto no es patentable en concordancia con el artículo 14 de la Decisión 486 y su interpretación por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el Proceso 89-AI-2000 publicado en la Gaceta Oficial N. 722 del 12 de octubre de 2001, que solo considera patentables los productos o procedimientos; por lo que, debe ser retirada del pliego de reivindicaciones.
- Las reivindicaciones **25 y 28** se encuentran dentro de los alcances del artículo 20 - literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se

considera que los métodos terapéuticos o métodos de diagnóstico NO son PATENTABLES, por lo que se considera que deberán ser retiradas del pliego de reivindicaciones.

- Se sugirió el cambio de título a:

"Proceso para preparar carboxamidas 2-aminotiazol-5-aromáticas como inhibidores de la cinasa"

Adicionalmente en la página 3 de dicho informe técnico se hizo una nota sobre la unidad de invención tal como sigue:

Del análisis de las reivindicaciones se ha notado 2 conceptos inventivos:

Concepto inventivo 1: Reivindicaciones 1 a 18 y 19 referidas al proceso de obtención de una amida aminotiazol-aromática de fórmula (I), así como su intermediario -que es una acrilamida aromática-.

Concepto inventivo 2: Reivindicaciones 20 a 24, 26, 27, 29, 30, 31 y 32 referidas al **monohidrato cristalino** del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-((6-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-2-metil-4-pirimidinil)amino)-5-tiazolcarboxamida de fórmula (IV), la composición que lo comprende, el **solvato** de **butanol cristalino** del compuesto de fórmula (IV); así como el proceso de preparación del monohidrato cristalino del compuesto de fórmula (IV).

1.2 La solicitante mediante escrito de fecha 15 de junio del 2007, envía un pliego de 19 reivindicaciones (primer concepto inventivo) correspondientes al expediente 000128-2005, que fueron analizados mediante informe técnico TD 10-07/A; concluyéndose que:

- Las reivindicaciones 1 a 19 CUMPLEN con los requisitos de Novedad (Art. 16), Nivel Inventivo (Art. 18) y Aplicación Industrial (Art. 19) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Con fecha 15-06-2007 la solicitante presenta un pliego de 9 reivindicaciones correspondientes al expediente 000762-2007. (Cabe señalar que en el escrito de fecha

15-06-2007 del expediente 000128-2005 se manifestó que se presentaría una solicitud divisional).

- Escrito de fecha 22-07-2010 con el que la solicitante presenta nuevo pliego de 9 reivindicaciones.
- Informe técnico GMM 55-2010 en el que se concluye que:

Las reivindicaciones 1 a 9 NO CUMPLEN con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

- Escrito de fecha 19 de noviembre de 2010 con el que la solicitante presenta un pliego de 9 reivindicaciones a fin de superar las objeciones de claridad del informe técnico precedente.

2. TEXTOS ANALIZADOS:

- Memoria descriptiva.
- Pliego de 9 reivindicaciones originalmente presentado.
- Pliego de 9 reivindicaciones presentado mediante escrito de fecha 22/07/2010.
- Pliego de 9 reivindicaciones presentado mediante escrito de fecha 19/11/2010.

Artículo 34: *"El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial".*

Artículo 36: *"El solicitante podrá en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial".*

MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD:

- La memoria descriptiva presentada con el escrito de fecha 15.06.2007 es igual a la inicialmente presentada en el expediente 000128-2005.

El pliego de 9 reivindicaciones presentadas junto con el escrito de fecha 19 de noviembre del 2010, no constituyen una modificación que implique una ampliación de la invención, por lo que CUMPLE con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. **NO INVENCIONES Y EXCLUSIONES A LA PATENTABILIDAD**

Las reivindicaciones 1 a 9 definen un producto o un procedimiento, por lo que no están afectadas por los artículos 15, 20 y 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se consideran SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE.

4. **SUFICIENCIA Y CLARIDAD DE LA INVENCION:**

4.1 La descripción de la invención permite la comprensión del problema técnico y de la solución que plantea la invención a dicho problema. Por lo tanto, la memoria descriptiva CUMPLE con el requisito establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4.2 Las reivindicaciones 1 a 9 CUMPLEN con el requisito de claridad establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Cabe señalar que la solicitante superó la objeción de claridad emitida en el informe técnico precedente ya que realizó las modificaciones sugeridas por la examinadora en el informe GMM 55-2010.

5. **NOVEDAD**

Reivindicaciones independientes: 1, 4, 6 y 8.

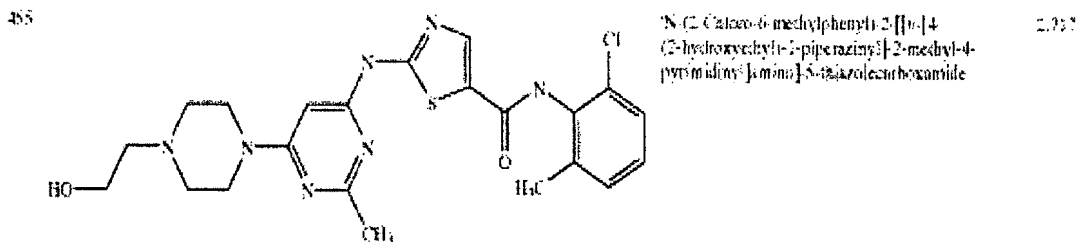
Reivindicaciones dependientes: 2, 3, 5, 7 y 9

El antecedente más cercano es la publicación:

Documento D1: Con número de publicación US 6596746, con fecha de publicación 22 de julio de 2003. "Inhibidores cíclicos de la proteína tirosina quinasa". (Bristol Myers Squibb Company).

El **Documento D1** describe la nuevos compuestos cíclicos en el tratamiento de los desordenes asociados con la proteína tirosina quinasa tales como los desordenes inmunológicos y oncológicos.

En las columnas 213 y 214 se encuentra el siguiente compuesto:



Análisis de la novedad del monohidrato cristalino descrito en la reivindicación 01 de la solicitud frente al compuesto descrito en el documento D1

El monohidrato cristalino descrito en la reivindicación 1 se diferencia del compuesto descrito en D1, en que en el antecedente se describe de manera general el compuesto (IV), mientras que la solicitud describe el monohidrato cristalino de dicho compuesto.

Por lo tanto, la **reivindicación 1 CUMPLE** con el requisito de Novedad definido en artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las **reivindicaciones 2, 3 y 5** son dependientes de la reivindicación 1-la cual es novedosa- por lo que ellas también cumplen con el mencionado requisito.

La **reivindicación 4** se refiere a una composición que comprende el monohidrato cristalino del compuesto (IV) de la reivindicación 1 –novedoso-, por lo que la reivindicación 4 también cumple con el requisito de novedad.

Las **reivindicaciones 8 y 9** cumplen con el requisito de novedad al referirse al proceso de preparación del monohidrato cristalino del compuesto (IV) descrito en la reivindicación 1.

Análisis de la novedad del solvato de butanol cristalino descrito en la reivindicación 06 de la solicitud frente al compuesto descrito en el documento D1

El solvato de butanol cristalino descrito en la reivindicación 6 se diferencia del compuesto descrito en D1, en que en el antecedente se describe de manera general el compuesto (IV), mientras que la solicitud describe el solvato de butanol cristalino de dicho compuesto.

Por lo tanto, la **reivindicación 6** CUMPLE con el requisito de Novedad definido en artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La **reivindicación 7** es dependiente de la reivindicación 6 -la cual es novedosa- por lo que ella también cumple con el mencionado requisito.

6. NIVEL INVENTIVO

El problema que se pretende resolver es la creación de formas cristalinas alternativas del compuesto (IV) como inhibidores de la cinasa.

La solución propuesta por la solicitud es la provisión de un monohidrato cristalino del compuesto (IV).

El **Documento D1** describe nuevos compuestos cíclicos en el tratamiento de los desórdenes asociados con la proteína tirosina quinasa tales como los desórdenes inmunológicos y oncológicos. En las columnas 213 y 214 se describe el compuesto (IV).

En el informe técnico precedente se dijo que a la luz del documento **D1**; las reivindicaciones referidas al monohidrato cristalino y solvato de butanol del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida o compuesto (IV) carecen de nivel inventivo toda vez que el compuesto (IV) era conocido por su efecto en el tratamiento de desórdenes asociados con la proteína tirosina quinasa tales como los inmunológicos y oncológicos, por lo que era de esperar para una persona entendida en el arte que las formas cristalinas del mismo conserven las propiedades farmacológicas.

En consecuencia, el hecho de proveer formas cristalinas del compuesto (IV) descrito en la presente solicitud no implicaba un paso de nivel inventivo y solo constituía el enriquecimiento del arte.

En el escrito de fecha 22 de julio de 2010 la solicitante manifestó que las formas cristalinas de las reivindicaciones presentan ventajas sobre la forma anhidra por cuanto incluían uniformidad en la

pureza, uniformidad en las propiedades físicas y uniformidad en la **estabilidad**, esto a su vez era ventajoso para el proceso por cuanto incluía una purificación y aislamiento mas eficiente. Se indicó además que la forma monohidratada podía ser directamente cristalizada para obtener una forma estable que es no higroscópica bajo las condiciones normales de almacenamiento elaboración o formulación y era químicamente estable.

Al respecto, en el informe técnico precedente se indicó que las formas cristalinas del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida se presentan en un estado natural diferente (dependiendo del ambiente y condiciones de cristalización), caracterizado mediante técnicas analíticas usuales para cualquier persona versada en la materia (difracción por rayos X o IR), por lo que, asimismo, variaban las **propiedades fisicoquímicas** respondiendo únicamente a la configuración natural específica del cristal que es inherente a la misma.

Respecto al procedimiento de preparación del cristal se indicó que cualquier persona entendida en el arte sabía que el fenómeno de polimorfismo se distribuye ampliamente dentro de los compuestos con utilidad farmacéutica, por lo que era obvio que un experto en la técnica realice pruebas de laboratorio tradicionales con el estricto objetivo de reconocer las diferentes configuraciones cristalinas que una sustancia *per se* pueda presentar según las condiciones experimentales a la que se sometan. De tal modo, puede asegurarse que existen reglas para permitir la predicción de si un compuesto exhibirá polimorfismo y que existe un método para predecir de manera confiable las estructuras cristalinas moleculares, cuando se sabe que existen a disposición de las personas versadas en la materia métodos, especialmente computacionales para generar un conjunto de posibles estructuras cristalinas que probablemente contendrán la o las estructuras experimentalmente observadas. Adicionalmente, se señaló que la técnica de recristalización es usual en la práctica química con el fin de reconocer diferentes conformaciones de un mismo compuesto, bien lo establece el estado de la técnica cuando establece que los polimorfos son fácilmente obtenibles e inter convertibles por transformaciones de fase o procesos mediados por solventes; además es entendible el hecho de que la obtención de una forma cristalina requiere una rigurosa atención a los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo, la especificación y el control de factores como el **solvente**, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación de la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento, resultan destrezas básicas para cualquier persona con formación química.

12

Mediante el escrito de fecha 19 de noviembre de 2010 la solicitante presenta nuevo pliego de 9 reivindicaciones así como argumentos a fin de sustentar la altura inventiva de las reivindicaciones que se pretenden proteger.

En el escrito de fecha 19-11-2010 la solicitante manifiesta que realizó experimentos extensos para aislar una forma cristalina estable del compuesto de fórmula (IV). Además del monohidrato cristalino se encontraron otras 28 formas cristalinas incluyendo un dihidrato, sin embargo se encontró que la mayoría de estas no proporcionó el perfil de estabilidad adecuado presentado como el monohidrato cristalino. Algunas formas cristalinas estables diferentes al monohidrato cristalino fueron consideradas inapropiadas debido a la indeseabilidad del solvato para una aplicación farmacéutica.

La solicitante además mencionó que los experimentos de difracción de rayos X en pasta aguada de la forma cristalina pura revelaron un patrón diferente, indicativo de que una molécula del solvente se incorporaba dentro de la red cristalina luego de la formación de la pasta aguada. Esta forma solvatada se volvió a transformar en una forma pura luego del secado completo, indicativo de una desolvatación. Este tipo de transformación en estado sólido por lo general no es considerado como un medio reproducible de cristalización, y por ello la forma pura no fue considerada como la forma final más deseable.

Del mismo modo la solicitante menciona que se hizo intentos fallidos para cristalizar directamente la forma pura desolvatada, y en cada caso el patrón de difracción de rayos X en polvo humedo aislado (del solvato) se diferenciaría del patrón seco, denotando la presencia de un solvato débil. En general una estructura cristalina es considerada estable si se observara el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo, ya sea que se realice en una pasta aguada o en polvo seco.

Aunque el documento D1 describe el compuesto (IV), la solución propuesta por la presente solicitud resulta inventiva por cuanto, tal como ha sido mencionado por la solicitante, los cristales del compuesto (IV) no presentan un perfil de estabilidad adecuado debido a que estos no son adecuados para aplicación farmacéutica; así pues, tenemos a las formas monohidrato etanolato y metanolato cristalino del compuesto (IV) las cuales muestran un patrón de difracción de rayos X diferente para la forma de pasta aguada como para polvo aislado, lo que es indicativo de que se forman solvatos cristalinos diferentes. Sin embargo, del anexo 1 presentado por la solicitante se advierte que el espectro del monohidrato cristalino del compuesto (IV) que se pretende reivindicar, tanto en forma de pasta aguada o el polvo aislado del compuesto (IV) presentan el

mismo patrón de difracción de rayos X, lo que es indicativo de que es una forma cristalina estable, lo que garantiza una larga vida de almacenamiento del producto y por tanto adecuado para uso terapéutico.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1 a 9 **CUMPLEN** con el requisito de Altura Inventiva del Art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

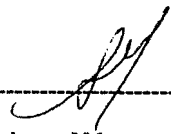
9. APLICACION INDUSTRIAL

El objeto de las reivindicaciones 1 a 9 puede ser utilizado en la industria química y farmacéutica; por lo tanto CUMPLEN con el Art. 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

10. CONCLUSIONES

Las reivindicaciones 1 a 9 CUMPLEN con los requisitos de Novedad (Art. 16), Nivel Inventivo (Art. 18) y Aplicación Industrial (Art. 19) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Realizado por



Gianinna Márquez Mendoza
Examinadora de patentes
CQF 6519-L

Registro de la Propiedad Industrial

Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 5876

La Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi certifica que por mandato de la Resolución N° 001697-2010/DIN-INDECOPI de fecha 09 de diciembre de 2010, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de Invención, la siguiente invención:

Denominación : COMPUESTOS PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS AROMATICAS COMO INHIBIDORES DE LA CINASA 2-AMINOTIAZOL-5-

Clasificación : C07D 285/01; A61K 31/03; A61K 31/04; A61K 31/16

Solicitud : 000762-2007

Fecha de Presentación : 04 de febrero de 2005

Fechas de Prioridades : 06 de febrero de 2004; 04 de noviembre de 2004

Titular : BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

País : Estados Unidos de América

Inventores : BANG-CHI CHEN; ROBERTO DROGHINI; JEAN LAJEUNESSE; JOHN-D. DIMARCO; MICHAEL A. GALELLA; RAMAKRISHNAN CHIDAMBARAM

Vigencia : 04 de febrero de 2025



BRUNO MÉRCHOR VALDERRAMA
 Director de Invenciones y
 Nuevas Tecnologías
 INDECOPI