

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

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 23 de agosto de 2006 con el N° 06-083386-00000-0000, por la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de Nereus Pharmaceuticals, Inc, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DESHIDROFENILAHISTINAS Y SUS ANÁLOGOS Y LA SÍNTESIS DE DESHIDROFENILAHISTINAS Y SUS ANÁLOGOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US 2005/003636 del 04 de febrero de 2005.

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 N° 08802, notificado el 09 de julio de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la falta de nivel inventivo.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escrito radicado el 17 de noviembre de 2010, atendió de forma oportuna el requerimiento efectuado a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el escrito del 17 de noviembre la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 483 a 485), el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: 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".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 5, contenidas en los folios 483 a 485, no

du
13798

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

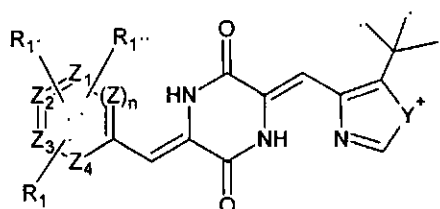
Rad. PCT/06-83386

cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

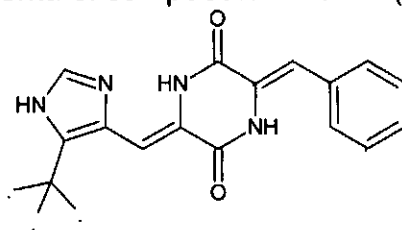
6.1. Objeto de la invención.

La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como alternativas terapéuticas para el tratamiento de una enfermedad en la que se presenten condiciones de vasculatura excesiva o inapropiada, tal es el caso de inflamación inmune, artritis reumatoide, reumatismo articular, psoriasis, retinopatía diabética, glaucoma neurovascular y cáncer, entre otras, en razón a que los compuestos derivados de dicetopiperazina ocasionan el colapso vascular y presentan actividad inhibidora de la proliferación celular y la actividad antitumoral selectiva, porque inhiben la angiogénesis inducida por tumor.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



Y en particular se presenta el compuesto KPU-02 (Ver folio 189 Tabla 3)



Así como las formulaciones farmacéuticas que comprenden el principio activo definido conforme a la estructura Markush (I).

6.2 Determinación del estado de la técnica.

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 04 de febrero de 2004, que corresponde a la solicitud norteamericana N° 60/542,063.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 500 del expediente en estudio.

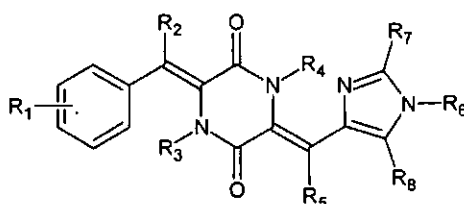
6.2.2. Documentos del estado de la técnica.

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	EP 1264831	'Cell division inhibitors and process for producing the same'.	11 - 12 - 2002
D2	US 2002143021	'Phenylahistin and the phenylahistin analogs, a new class of anti-tumor compounds'	03 - 10 - 2002
D3	Folkes, Adrian.et al. 'Bioorganic Medicinal Chemistry Letters' 11 (2001) 2589-2592.	'Synthesis and In vitro Evaluation of a Series of Diketopiperazine Inhibitors of Plasminogen Activador Inhibitor-1'	2001

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento EP 1264831 (en adelante llamado D1), revela estructuras que presentan el núcleo:



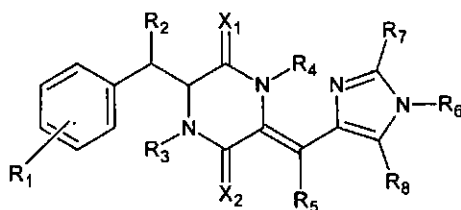
A ellas se les atribuye actividad como inhibidores de la división celular y se reportan datos de actividad inhibidora de la división celular, en estudios sobre crecimiento de los hongos: *Hemicentrotus pulcherrimus*, *Scaphechinus mirabilis* y *Temnopleurus torematicus*.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

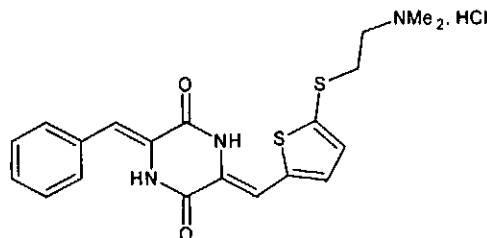
Rad. PCT/06-83386

La publicación US 2002143021 (en adelante llamado D2), revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



A los que se ha reportado actividad como agentes antitumorales.

La publicación 'Bioorganic Medicinal Chemistry Letters' (en adelante llamado D3), hace referencia a un método de síntesis para obtener series de dicetopiperazina que presentan actividad como inhibidores de plasminógeno, uno de los factores involucrados en la señalización angiogénica y cuya estructura química es la siguiente:



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".

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"

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

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 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]’

En el presente caso, los compuestos de fórmula (I) como alternativas terapéuticas para el tratamiento de una enfermedad, carecen de nivel inventivo.

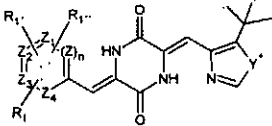
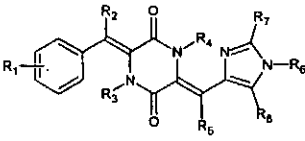
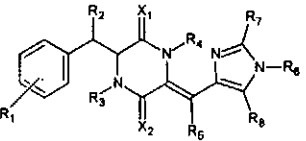
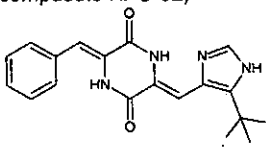
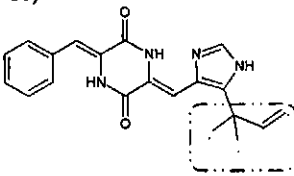
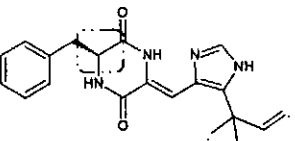
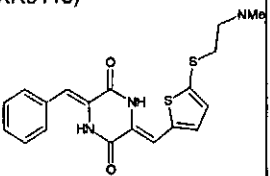
Al efectuar la correspondiente comparación técnica fue posible concluir que existen las siguientes diferencias técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del estado del arte:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

Tabla 1.

Materia Reivindicada (cláusula 1)	Antecedente D1 (EP1264831)	Antecedente D2 (US20020143021)	Antecedente D3 (Artículo 1)
			
R₁ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₂₄, alquenilo C₂₋₂₄, cicloalquilo C₅₋₁₂, cicloalquenilo C₅₋₁₂, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₅₋₁₂, amino, nitro, hidroxilo, ciano, alquiltio C₁₋₆ y alquilo halogenado C₁₋₆.	R₁ es H, halo, alquilo C₁₋₂₅, alquenil C₂₋₂₅, alquinil C₂₋₂₅, alcoxi C₁₋₂₅, aralquilo, hidroxilo, amino, nitro, arilo. R₂ es -H, halo, alquilo C₁₋₂₅, alquenil C₂₋₂₅, alquinil C₂₋₂₅, alcoxi C₁₋₂₅, aralquilo, hidroxilo, amino, nitro o arilo.	R₁, R₂, R₅, R₇ y R₈ son -H, halógeno, alquilo C₁₋₂₄, alquenilo C₂₋₂₄, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, amino, nitro, fenil	
R₁' y R₁'' son -H, halógeno, alquilo C₁₋₂₄, alquenilo C₂₋₂₄, cicloalquilo C₅₋₁₂, cicloalquenilo C₅₋₁₂, alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₅₋₁₂, amino, nitro, hidroxilo, ciano, alquiltio C₁₋₆ y alquilo halogenado C₁₋₆.	Cada R₃ y R₄ son independientemente -H, halógeno, alquilo C₂₋₂₅, alquenilo C₂₋₂₅, alquinilo C₂₋₂₅, alcoxi, aralquilo, hidroxilo, amino, nitro, arilo	R₃, R₄ y R₆ son -H, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₁₋₁₂, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, aril, heteroaril, amino, nitro.	
R₁, R₁' y R₁'' están ligados covalentemente entre sí para formar un anillo seleccionado entre dioxol y benceno o no están ligados covalentemente entre sí. Y se elige entre NH, O, S, y un grupo metileno Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y n y los enlaces punteados son seleccionados de manera que el anillo consista en fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo e imidazolilo.	R₅ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₂₅ R₆ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₂₅ R₇ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₂₅, alquenilo C₂₋₂₅	X₁ y X₂ son O o S	
(Ver folio 187 y 485 compuesto KPU-02) 	(Ver ejemplo 1 fórmula III folio 489) 	(Ver (-)-PLH folio 492 párrafo [0014] fórmula II) 	(Ver folio 452 compuesto XR5118) 

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

La materia reivindicada con respecto al documento D1, se diferencia en que las dicetopiperazinas presentan un grupo tert-butilo sobre la posición 4 del anillo heterocíclico de cinco miembros, mientras que en el documento D1 se revelan imidazoles sustituidos por 3,3-dimetil-prop-1-enilo.

La materia reivindicada con respecto al documento D2, se diferencia en que las dicetopiperazinas presentan grupos metino para enlazar los anillos aromáticos y heteroaromáticos de sus extremos, mientras que en la anterioridad D2 se divulgan compuestos en los que el anillo aromático de fenilo se enlaza por grupos metilen y el anillo heterocíclico de cinco miembros por un grupo metino. Por otra parte, sobre el anillo heterocíclico se dispone un grupo tert-butilo sobre la posición 4 del anillo heterocíclico, mientras que en el caso de la anterioridad D2 corresponde a un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo sobre la posición 4 del citado anillo.

La materia reivindicada con respecto a la anterioridad D3, se diferencia en que el anillo heterocíclico que se enlaza al anillo de dicetopiperazina corresponde a imidazol, oxazol o tiazol, mientras que en el caso de la anterioridad D3 corresponde a tienilo. Por otra parte, el grupo que sustituye el anillo heterocíclico de cinco miembros en los compuestos reivindicados es de tert-butilo, mientras que en la anterioridad D3 es $-S-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$.

Ahora bien, es claro que el problema técnico planteado en esta solicitud estriba en la necesidad de diseñar y producir químicamente alternativas terapéuticas para el tratamiento de una enfermedad en la que se presentan condiciones de vasculatura excesiva o inapropiada, tal es el caso de inflamación inmune, artritis reumatoide, reumatismo articular, psoriasis, retinopatía diabética y glaucoma neurovascular, cáncer, entre otras.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I), en razón a que los compuestos derivados de dicetopiperazina ocasionan el colapso vascular y presentan actividad inhibidora de la proliferación celular, así como actividad antitumoral selectiva debido a que inhiben la angiogénesis inducida por tumor.

Al respecto es preciso señalar que en el estado del arte se encuentran documentos que anticipan el conjunto de elementos técnicos que caracterizan los compuestos de la invención y además prevén su actividad farmacológica, tal es el caso de los documentos D1 y D2.

De hecho, la publicación D1 relaciona dicetopiperazinas de fórmula (III) que presentan

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

anillos de fenilo e imidazol enlazados por grupos metino y que presentan como sustituyentes del anillo de imidazol un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo, estructuralmente similar al grupo tert-butilo que sustituye los anillos heterocíclicos de cinco miembros sobre la estructura de dicetopiperazina reivindicada (Fl. 489 del documento D1 párrafo [0057]). La actividad farmacológica asociada a esta estructura se asocia a la inhibición de la división celular, de acuerdo con ensayos realizados sobre los hongos: *Hemicentrotus pulcherrimus*, *Scaphechinus mirabilis* y *Temnopleurus torematicus*.

Por su parte, la publicación D2 relaciona derivados de (-)-fenilhistina de tipo estereoespecífico que presentan la estructura de fórmula (II), en la que se observa un anillo de dicetopiperazina central enlazado a un anillo de fenilo e imidazol por medio de un grupo metino y un grupo metilen respectivamente. Asimismo, el anillo heterocíclico de cinco miembros se encuentra sustituido por un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo. Estos compuestos presentan marcada actividad antitumoral, efecto antiproliferativo y antimicrobiano.

Así las cosas, una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas se encuentra en capacidad de derivar la estructura de los derivados de dicetopiperazina con base en las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2, así como la actividad farmacológica asociada.

En el estado del arte se encuentran derivados de dicetopiperazina con actividad específica como inhibidores de plasminógeno, un factor angiogénico involucrado en procesos de formación tumoral, según la publicación D3. De acuerdo con esta publicación, es posible modificar los elementos característicos del anillo heterocíclico de cinco miembros que se enlaza al de dicetopiperazina, sin que por ello se modifique el efecto farmacológico como antiangiogénico.

De esta forma, también es posible anticipar los elementos técnicos que caracterizan la materia reivindicada con base en las enseñanzas que divulgan las publicaciones [D1 y D3], o bien [D2 y D3], como quiera que en conjunto no sólo anticipan los elementos químicos y funcionales de la estructura Markush reivindicada, en especial, el hecho de que el anillo heterocíclico de cinco miembros presente un grupo alquilo como sustituyente, sino la actividad antitumoral por vía antiangiogénica asociada al grupo farmacofórico.

A la luz de los documentos del estado del arte existían indicios suficientes para resolver el problema técnico planteado con la misma expectativa de éxito alcanzada por los investigadores en los documentos D1, D2, o bien D3, como quiera que con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, se asociaba la actividad antiproliferativa y

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

antiangiogénica a los derivados de dicetopiperazina sustituidos por fenilo e imidazol y para demostrar este hecho es pertinente señalar que compuestos como el ejemplo de fórmula (III) de D1 - correspondiente al mismo compuesto KPU-1 del folio 187 en la memoria descriptiva de la solicitud – presenta actividad como inhibidor de la división celular (Fl. 430), mientras que el compuesto (-)-fenilhistina divulgado en la anterioridad D2 presenta concentraciones mínimas inhibitorias por el orden de 0,3µg/ml para la lograr detener el crecimiento de células de cáncer de pulmón A-549 (Fl. 493). Asimismo, en la anterioridad D3 se menciona que estructuras análogas a XR5118 presentan concentraciones muy pequeñas para inhibir la actividad de factores angiogénicos como el activador de plasminógeno (Fls. 452 y 454).

En consecuencia, en el estado del arte se encontraron divulgados los sustituyentes más representativos de la estructura de dicetopiperazina, así como las posiciones de sustitución y evidencia técnica y científica del efecto farmacológico asociado, por lo que para una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas resultaría obvio diseñar una estructura como la reivindicada y atribuirle actividad antiangiogénica.

Finalmente, esta Superintendencia considera que es posible inferir razonablemente a partir de los documentos señalados, los elementos técnicos característicos de los compuestos reivindicados, por lo que tal y como se encuentra modificada y precisada la materia reivindicada, carece del nivel inventivo a que hace referencia el artículo 18 de la Decisión 486.

6.4. 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:

La solicitante, en relación con la actividad asociada a los compuestos reclamados, menciona que *“(…) Los compuestos reclamados por la solicitud en estudio tienen sorprendentemente una mayor citotoxicidad con respecto a aquella que es exhibida por los análogos comprendidos por el estado del arte”*.

De acuerdo con los datos revelados en la memoria descriptiva de la solicitud se realizaron ensayos y estudios de relación estructura-actividad para compuestos fenilhistina o dehidrofenilhistina. Los ensayos de citotoxicidad se realizaron sobre células HT-29 y los resultados se revelan en la Tabla 2 del folio 186 y siguientes.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

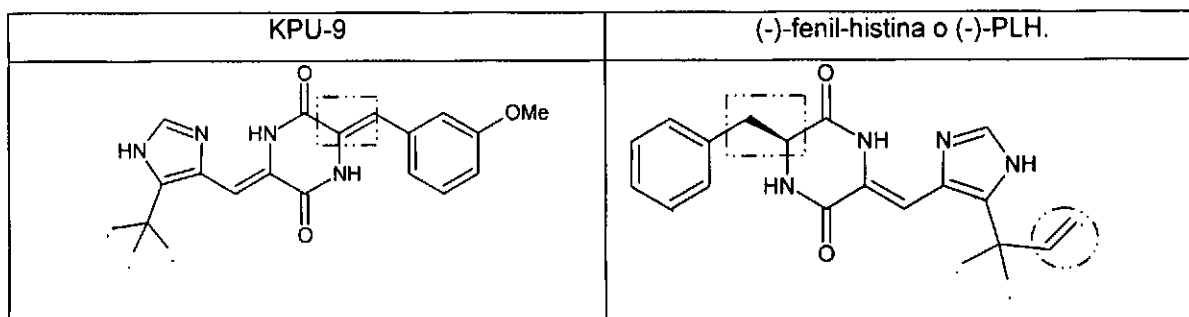
RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

De acuerdo con estos resultados la actividad antiangiogénica se calculó por medio del parámetro IC_{50} (concentración que causa el 50% de la inhibición en la viabilidad del cultivo celular), mientras que la citotoxicidad se calculó mediante el parámetro EC_{50} (esto es, concentración que causa el 50% de actividad antiproliferativa).

Al respecto es pertinente señalar que de acuerdo con las conclusiones reportadas en los estudios, los compuestos como KPU-9 que presentan un grupo tert-butil- en la posición 4 del anillo de imidazol y un grupo -OMe en la posición 2 del anillo de fenilo, presentan la mayor potencia farmacológica ($IC_{50} = 20.8 \pm 68$) y el mejor perfil de citotoxicidad ($EC_{50} = 31$) (Fl. 187 Tabla 2). Estos resultados no mencionan el fenómeno o mecanismo específico por el cual se induce el efecto antiproliferativo y la citotoxicidad, aún cuando en ensayos posteriores se les atribuye capacidad antiangiogénica y como agentes dirigidos a microtúbulos. Sin embargo, el análisis de los datos de actividad que reporta el estado del arte para compuestos estructuralmente similares, tal es el caso de fenil-histina de D2, es evidencia de que con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada se conocía de los efectos biológicos originados por esta clase de sustancias.

Si bien es cierto que existen diferencias estructurales entre la serie reclamada y los compuestos divulgados en el documento D2, con la información sobre actividad biológica divulgada en el documento D2, es posible concluir razonablemente que no existe un efecto inesperado asociado a las diferencias estructurales señaladas por la solicitante, tal y como se demostrará a continuación:



En la anterioridad D2 se encuentra que (-)-fenil-histina es capaz de inhibir la proliferación celular y su IC_{50} es de $0,3 \mu g/ml$ en un cultivo de células tipo A-549 de cáncer pulmonar (Fl. 493 ejemplo 2 párrafo [0080]). En las pruebas de inhibición del ciclo celular sobre células de leucemia mielogénica, se evidencia una concentración mínima inhibitoria (IC_{50}) de $2,9 \mu g/ml$ (Fl. 494 ejemplo 5 párrafo [0084]). Mientras que presenta baja citotoxicidad $3,5 \times 10^{-5} M$ para el enantiómero (S) y $3,8 \times 10^{-5} M$ para el enantiómero (R), con lo cual, es

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

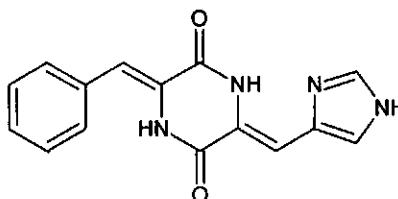
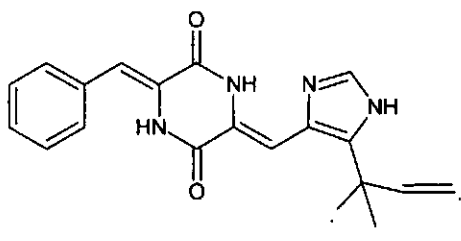
posible concluir que el perfil farmacológico de los compuestos del documento D2 es superior en términos de seguridad y eficacia, en razón a que pueden generar inhibición de la proliferación celular sin producir citotoxicidad. (Fl. 495 ejemplo 8 párrafo [0110]).

Así, su actividad farmacológica se equipara a la de la serie de compuestos reivindicada, en razón a los efectos que causa (-)-PLH sobre la función de microtubulina, tal y como se establece en el ejemplo 11 de la citada referencia D2 (Fl. 495 párrafo [0114]).

No obstante, dentro de las diferencias funcionales más evidentes, se encuentra que presentan un doble enlace adicional sobre la estructura de tert-butilo y la ausencia de un doble enlace en el sustituyente de la posición 5 sobre la estructura de dicetopiperazina, con respecto a los compuestos reclamados.

Frente al documento D1, se debe señalar que en esta publicación no se menciona datos de citotoxicidad y potencia antiangiogénica, pero sí datos de actividad para los ejemplos 1 y 2 a los que se atribuye capacidad para inhibir la división celular. En la Tabla 16 del citado antecedente se establece que cuando se efectúan análisis in vitro de potencia farmacológica asociada a los compuestos (III) y (VI) (ejemplos 1 y 2 respectivamente), se evidencia la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento y división celular de *Hemicentrotus pulcherrimus*, *Scaphechinys mirabilis* y *Temnopleurus toreumaticus*. (Fl. 489, párrafo [0057] fórmula (III) y folio 490 fórmula (V)).

Las estructuras de los ejemplos 1 y 2 se presentan a continuación:



Si bien estas pruebas no permiten realizar un análisis de cara a determinar si los compuestos reivindicados presentan superioridad biológica frente a los divulgados en el documento D1, sí evidencian que existían indicios claros de la capacidad de los compuestos para controlar el crecimiento celular. (Fl. 430 párrafo [0079]).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, se encuentra en capacidad de anticipar el efecto anticancerígeno asociado al grupo farmacofórico que caracteriza la serie de compuestos de fenilhistina y

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 1379^o
Por la cual se deniega una patente de invención

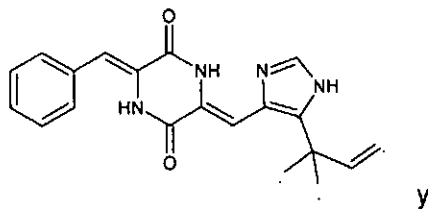
Rad. PCT/06-83386

sus análogos (Fls. 492 a 496). Este hecho se demuestra con las pruebas de actividad divulgadas en la referencia D2, en las que se evalúa la potencia farmacológica del compuesto (-)-fenil-histina o (-)-PLH.

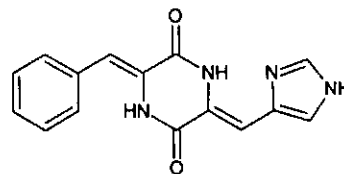
Con respecto a las enseñanzas del documento D1, señala la solicitante que:

"(...) el documento D1 sólo indica que los compuestos poseen la actividad deseada, pero no resalta de ninguna manera específicamente qué características serían deseables para obtener una respuesta biológica superior".

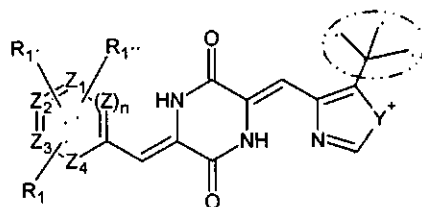
La persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 no encontraría ninguna motivación para seleccionar específicamente este sustituyente, en esta posición particular del anillo de imidazol, toda vez que D1 no indica o sugiere de ninguna manera la utilidad de dicha selección".



Ejemplo 2 de D1



Ejemplo 1 de D1



Esta Superintendencia coincide con la solicitante en que la publicación D1 menciona que los compuestos son capaces de inhibir la división celular, de acuerdo con los ensayos de actividad realizados sobre *Hemicentrotus pulcherrimus*, *Scaphechinys mirabilis* y *Temnopleurus toreumaticus*, pero no anticipan que en todos los casos deba estar presente una estructura de tert-butilo sobre el anillo de imidazol. De hecho en la anterioridad D1 se presentan los ejemplos 1 y 2 que difieren de la estructura reivindicada en que presentan un doble enlace adicional sobre uno de los átomos de metilo del grupo tert-butilo o la ausencia de este grupo tert-butilo sobre el anillo de imidazol.

Sin embargo, las enseñanzas del documento D2 se deben estudiar a la luz del documento ~~2~~

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

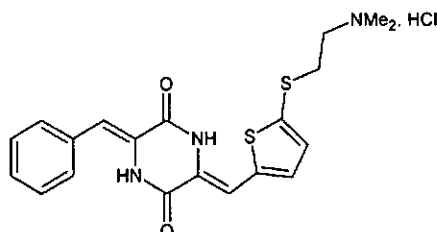
RESOLUCION No. **13798**
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

D3, dado que en este último documento se divulgan dicetopiperazinas que presentan actividad específica como inhibidores de plasminógeno, el cual, juega un papel importante en el proceso angiogénico, metastásico y de invasión producido por células tumorales.

En el documento D3 se divulga el compuesto XR5118, que presenta una estructura química con características análogas a las de los compuestos reivindicados y para el que se encuentra probada su capacidad como anticancerígeno y antiangiogénico.

Al respecto es pertinente señalar que si bien la materia reivindicada difiere de la estructura divulgada en el documento D3, en términos del sustituyente presente sobre el anillo heterocíclico de cinco miembros y en las características funcionales de este mismo anillo, allí se divulga con claridad el fenómeno o mecanismo específico por el cual se induce el efecto antiproliferativo y la citotoxicidad, cual es, la inhibición del activador de plasminógeno. La Tabla 1 del citado antecedente D3 señala que la concentración que causa el 50% de la inhibición en el activador de plasminógeno (IC₅₀) en términos de micromolaridad y para el caso del compuesto XR5118 es 3,5±0,19.



XR5118

Es decir, en virtud de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, una persona versada en ciencias farmacéuticas se encuentra en capacidad de concluir que el grupo farmacofórico de las dicetopiperazinas sustituidas por etenil-benceno en posición 5 y en posición 2 por etenil-tiofeno o bien, etenil-imidazol, presentan capacidad para inhibir los procesos angiogénicos y que, aún cuando los mecanismos no se encuentren completamente dilucidados, presentan concentraciones mínimas inhibitorias de gran relevancia y se pueden considerar como alternativas terapéuticas para el manejo de las enfermedades asociadas a la proliferación celular.

Con respecto a la evaluación de nivel inventivo expresa la solicitante: "(...) la persona versada en la material antes de tomarse el trabajo de modificar el arte previo debe tener una expectativa razonable de éxito que lo motive a tomar un camino en particular. De esta manera, el análisis de nivel inventivo responde no a la pregunta de qué podría haber 

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

hecho la persona versada en la materia, sino realmente qué habría hecho para solucionar el problema planteado”.

Esta Superintendencia está de acuerdo con la solicitante en que para modificar un compuesto e incorporar sustituyentes sobre su estructura anular, se debe contar con la expectativa razonable de asociar un efecto farmacológico y ventajas terapéuticas como consecuencia de su modificación, pero así mismo le aclara, que el problema técnico planteado fue resuelto con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, toda vez que la necesidad de diseñar y producir químicamente alternativas terapéuticas para el tratamiento de una enfermedad en la que se presentaban condiciones de vasculatura excesiva o inapropiada, tal es el caso de inflamación inmune, artritis reumatoide, reumatismo articular, psoriasis, retinopatía diabética y glaucoma neurovascular, cáncer, entre otras, fue incorporado dentro del antecedente D3, ya que en la publicación se buscó dilucidar los mecanismos involucrados en procesos angiogénicos, de hecho, con sus hallazgos los investigadores Folkes y sus colaboradores, lograron inhibir dianas específicas del mismo, como es el caso del activador de plasminógeno que juega un papel fundamental en la angiogénesis (un factor endógeno que regula la producción de células endoteliales), o como en el caso del documento D2, simplemente observar la capacidad antitumoral medida en términos de la reducción de la tasa de proliferación celular y del efecto citotóxico asociada a dicetopiperazinas con un patrón de sustitución específico.

Es decir, el problema de presentar alternativas terapéuticas con marcada capacidad antiangiogénica y de reducir la formación de vasculatura (esencial en el proceso de proliferación celular en casos como cáncer) fue estudiado en el documento D2, o bien en el documento D3, porque de hecho, tanto *Fukumoto y sus colaboradores*, como *Folkes y sus colaboradores*, publicaron sus hallazgos de actividad asociada al grupo farmacofórico de dicetopiperazina y sus variaciones.

Con respecto a la actividad asociada a los compuestos divulgados en D1 señala:

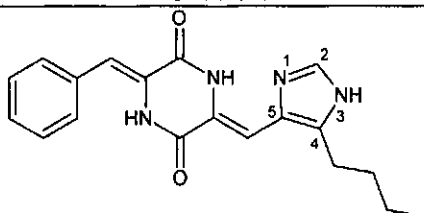
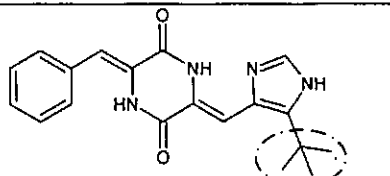
“(...) la característica de poseer específicamente sobre este anillo heterocíclico de 5 miembros un grupo tert-butilo en la molécula brinda de manera sorprendente una mayor actividad citotóxica a los compuestos de la invención comparados con el estado del arte”.

Al comparar la actividad citotóxica de la tert-butil deshidrofenilhistina cobijada bajo el alcance de la reivindicación 1 con un análogo que estaría cubierto por el alcance de D1, la N-butil deshidrofenilhistina. Dicha citotoxicidad fue evaluada contra células HT-29, y los resultados muestran cómo de manera inesperada el compuesto de la invención es más de 7 veces más citotóxico que su análogo estructural más cercano cobijado por D1”.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

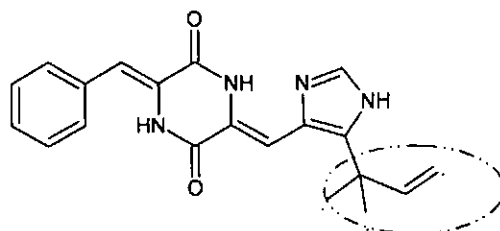
RESOLUCION No. 13798'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

Compuesto	Estructura	IC ₅₀ (nM)/ HT-29
n-butil-dehidrofenilhistina de D1		112
tert-butildehidrofenilhistina KPU-2 (Ver folio 187)		15

Considerando el argumento de la solicitante, esta Superintendencia se permite agregar que en la publicación D1 se revelan estructuras con anillos de 5 miembros y grupos tert-butilo como sustituyentes de la posición 4, tal y como en el caso del compuesto KPU-2 referido por la solicitante y frente al cual, ha fundamentado la superioridad biológica de la serie de fenilhistinas reclamadas frente a las reveladas en la anterioridad D1.

Esta Superintendencia se refiere al compuesto del ejemplo 1 en D1 (Fl. 489, D1 fórmula (III)), el cual, coincide con el ejemplo KPU-1 divulgado en la Tabla 2 por la sociedad solicitante y frente al cual, no hace referencia alguna en su memorial de respuesta en cuanto a la actividad farmacológica, cuando él mismo reportó para este compuesto una IC₅₀ de 36±12 (nM) al realizar el estudio de relación estructura-actividad sobre células HT-29 (Fl. 187 Tabla 2, memoria descriptiva de la solicitud).



Ejemplo 1 (D1) formula (III)
KPU-1

Este compuesto demuestra que el estado del arte no sólo anticipó las características funcionales de los grupos que podían sustituir el anillo heterocíclico de cinco miembros sino la posición del sustituyente, sino que además logró indagar sobre la actividad atribuida al farmacóforo como inhibidor de la división celular, tal y como se establece en el

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

folio 430 del referido documento D1, información con la cual, una persona del oficio normalmente versada en la materia se encontraba en capacidad de derivar, de los elementos característicos de la serie reclamada por la solicitud en estudio; es más, la misma solicitante consideró relevante el hallazgo de actividad IC₅₀, de cara a establecer si el compuesto de fórmula (III) divulgado por el antecedente, cumplía con la misma relación estructura actividad de la serie propuesta ahora.

Por lo anterior, esta Superintendencia no coincide con los argumentos planteados en cuanto a la superioridad biológica de los compuestos reclamados y a la falta de pertinencia de las enseñanzas del antecedente D1, cuando el compuesto del ejemplo 1 de D1 forma parte de la serie estudiada en la presente solicitud y su IC₅₀ es cercana a la del compuesto de la referencia y, en su lugar se presenta el resultado del compuesto n-butil-dehidrofenilhistina de D1 que incluye un grupo n-butil como sustituyente de la posición 4, el cual, evidentemente es diferente del grupo tert-butilo, que como lo afirma la solicitante, es 7 veces menos citotóxico que el compuesto de la referencia.

Respecto a las enseñanzas de los documentos D3 y D1 expresa:

"(...) los compuestos revelados en D3 tienen dentro de sus estructuras un grupo tiofeno sustituido por un átomo de azufre o de oxígeno que sirve de puente con un alquil-amino, o un grupo fenilo sustituido de por un átomo de oxígeno puente o un grupo carboxamido. Contrario a esto, los compuestos de la invención siempre poseen un anillo de cinco miembros nitrogenado, el cual está siempre sustituido por un grupo tert-butilo.

Si la persona versada en la materia tomara como punto de partida las enseñanzas de D1 y fijara un anillo de 5 miembros nitrogenado en esta sección de la molécula, no encontraría motivación dentro de las enseñanzas de D3 para específicamente sustituir este anillo por un grupo tert-butilo, máxime cuando D3 ni si quiera (sic) considera este tipo de sustituyentes".

Tal y como lo ha señalado, los compuestos relacionados en la anterioridad D3, en particular los análogos de XR5118, presentan un anillo heterocíclico de tiofeno sustituido por un átomo de azufre que sirve de puente entre el anillo y un grupo alquilamino, en estos elementos residen las diferencias entre la materia reivindicada y los compuestos divulgados en dicho documento.

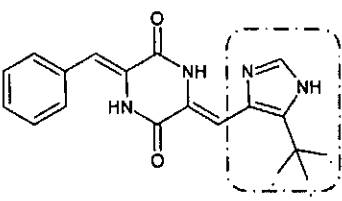
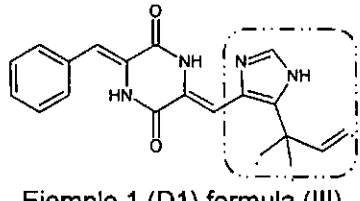
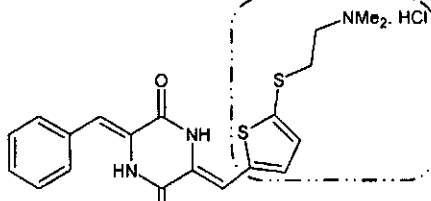
Sin embargo, contrario a las afirmaciones de la solicitante, una persona del oficio normalmente versada en la materia puede tomar como punto de partida las enseñanzas del documento D1 en conjunto con las del documento D3, a fin de lograr anticipar las

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

características de los compuestos reivindicados, lo anterior tomando como punto de referencia los elementos funcionales que caracterizan al ejemplo 1 de D1 (fórmula III) en el que se presenta un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo sobre la posición 4 del anillo heterocíclico de cinco miembros de imidazol. Lo anterior debido a que son evidentes las similitudes estructurales del grupo farmacofórico y la actividad asociada, toda vez que en el documento D1 se revela que los compuestos son inhibidores de la división celular y en el documento D3 el anillo de dicetopiperazina se asocia con la actividad anticancerígena por vía antiangiogénica y en la forma de inhibidor del activador de plasminógeno.

Materia Reivindicada	D1	D3
 tert-butyldehydrophenylhistina KPU-2 (Ver folio 187)	 Ejemplo 1 (D1) formula (III) KPU-1	 XR5118

Continúa señalando en relación con las enseñanzas del documento D2:

"Un análisis detallado de este compuesto y de la fórmula general de D2 muestra que los compuestos revelados en D2 poseen un grupo metileno puente al anillo aromático en la posición 6 de la dicetopiperidona, en lugar del grupo metino presente en los compuestos de la invención y que en el compuesto preferido el anillo de imidazol está sustituido por un grupo 2-metilbut-3-en-2-ilo, y no por un grupo tert-butilo como ocurre en dichos compuestos de la invención.

Si se tiene en consideración que dentro de las enseñanzas de D2 no existe ninguna sugerencia que indique la posible utilidad de tener un doble enlace adicional sobre el anillo de la dicetopiperidina, es claro que la persona versada en la materia no encontraría la utilidad de realizar este cambio estructural y por lo tanto, no podría obtener los compuestos objeto de la presente invención.

Agrega que:

"(...) dicho doble enlace adicional en la posición 6 del anillo de dicetopiperazina confiere una actividad citotóxica superior a los compuestos de la invención, tal

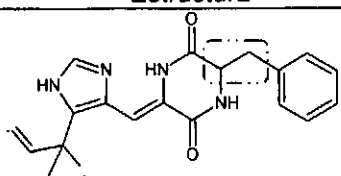
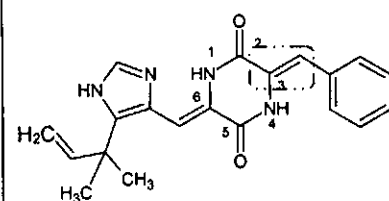
REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

como se enseña en la Tabla 2 de las páginas 135 y 136 de la descripción de la solicitud en estudio.

De los resultados consignados en la mencionada tabla 2, es evidente que el compuesto que incluye dos dobles enlaces posee 30 veces mayor actividad que su análogo con sólo un doble enlace."

Compuesto	Estructura	EC ₅₀ (nM)/ HT-29
Fenilhistina de D2		1600
Dehidrofenilhistina (KPU-01)		48

En su debida oportunidad, esta Superintendencia le comunicó a la solicitante que en virtud de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 era posible anticipar el conjunto de elementos técnicos que caracterizaban los compuestos de la invención y asimismo prever su actividad farmacológica. Lo anterior, debido a que en el documento D1 se indicaba su capacidad como inhibidores de la división celular (Fl. 430) y en el documento D2 se precisaba su efecto antitumoral como inhibidores de la proliferación celular.

El ejemplo 1 (fórmula III) divulgado en la anterioridad D1, corresponde al mismo compuesto KPU-01 al que hizo referencia la solicitante en la tabla anterior (Fl.187 de la memoria descriptiva de la solicitud). Así las cosas, una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas y con la tarea de diseñar dicetopiperazinas con actividad antitumoral, encontraría pertinentes las enseñanzas de D1, como quiera que para este compuesto se reporta actividad como inhibidor de la división celular y este hecho lo confirman los datos de concentración efectiva (EC₅₀) de 48nM reportados por la misma solicitante, además, presenta elementos técnicos similares a los que caracterizan la estructura Markush reclamada, en la que se presentan dobles enlaces sobre los grupos metino que sustituyen las posiciones 3 y 6 del anillo de dicetopiperazina. Mientras que en la anterioridad D2, se presentan dicetopiperazinas con ausencia de un doble enlace adyacente a la estructura heterocíclica central, pero con actividad antiproliferativa y efectividad en el tratamiento de leucemia.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

Al estudiar en conjunto los hallazgos de D1 y D2 es posible concluir razonablemente que aún en el caso de fenil-histinas que no presentan un doble enlace en el carbono adyacente al anillo de dicetopiperazina es posible que subsista la actividad antiproliferativa, aunque con menor efecto citotóxico, tal y como se establece en las pruebas de actividad divulgadas por D2 (Fl. 494 ejemplo 5 y folio 495 ejemplo 8) y ello no implica que se reduzca su potencia farmacológica, por el contrario, presentan un perfil farmacológico selectivo frente a inhibición de proliferación celular frente a células de leucemia mielogénica K-562 y este hecho lo confirman los hallazgos de la solicitante, frente a las células HT-29, frente a las cuales no produjeron citotoxicidad.

En consecuencia, no por el hecho de que en el modelo de células HT-29 se hubiese presentado menor citotoxicidad se pueden descartar las enseñanzas de la anterioridad D2, frente a una serie de derivados de dicetopiperazina y menos concluir superioridad biológica de la serie reivindicada frente a la del estado del arte, toda vez que el efecto antiproliferativo de los compuestos del documento D2 se conserva cuando se evalúa en el modelo de células de leucemia. (Fl. 494 ejemplo 5 párrafo [0084] en D2).

Con respecto a las enseñanzas de los documentos D2 y D3, la solicitante establece que:

"(...) si bien los compuestos de D3 poseen dos dobles enlaces sobre la dicetopiperazina, ¿qué llevaría a la persona versada en la materia a tomar este doble enlace y no el metileno puente de D2, máxime cuando los compuestos de D2 si presentan exactamente la actividad deseada?. (...) la persona versada en la materia no obtendría de forma evidente los compuestos reclamados a partir de las enseñanzas de D2 y D3".

Frente al cuestionamiento anterior, esta Superintendencia concluye que en el documento D3 se divulga la actividad específica antiangiogénica de los derivados de dicetopiperazina y se evalúa mediante la concentración IC_{50} requerida para inhibir la actividad de uno de los factores involucrados en el proceso de proliferación celular, este es el caso del activador de plasminógeno. En el documento se divulgan datos de potencia farmacológica asociada y, para el caso del compuesto XR5118, se menciona que la IC_{50} es de $3,5 \pm 0,19 \mu M$.

Por su parte, en la publicación D2 se establece que aún sin la presencia de un doble enlace sobre uno de los átomos de carbono que sustituye la posición 6 del anillo heterocíclico de dicetopiperazina, la actividad farmacológica se conserva, y de hecho, se evalúa el efecto causado por el reemplazo del anillo de tiofeno que tenía la serie divulgada en la anterioridad D3, por uno de imidazol y de incorporar un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo sobre el anillo de cinco miembros.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

Los resultados reportados en la anterioridad D2 evidencian que aún con las modificaciones realizadas, la actividad antiproliferativa se conserva y se logra establecer que para alcanzar el efecto farmacológico apenas se requiere una IC₅₀ de 0,3µg/ml, en el caso del compuesto fenilhistina, cuando se prueba en un modelo de células de cáncer de pulmón tipo A-549 (Fl. 493 ejemplo 2).

La diferencia que reporta la solicitante con respecto al documento D2, en lo que tiene que ver con la no incorporación de un doble enlace, no parece ocasionar detrimento en el efecto biológico, como tampoco el hecho de intercambiar un anillo de tiofeno por uno de imidazol, o bien un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo por S-(CH₂)-NH-(CH₃)₂, como quiera que tanto en el documento D3 como en el D2 se conserva la actividad.

Así las cosas, la persona versada en la materia contaría con la información revelada en D3 y D2, con la expectativa razonable de éxito de alcanzar el mismo efecto farmacológico sobre una nueva serie de dicetopiperazinas, por el hecho de conocer con anticipación las características de los posibles sustituyentes admitidos por el grupo farmacofórico y las posiciones de sustitución sobre la molécula, permitiéndole de esta manera obtener de forma evidente los elementos funcionales que caracterizan los compuestos reivindicados.

Esta Superintendencia considera que no se trata de elegir entre el doble enlace o el grupo metileno revelado en los documentos D3 o en D2, porque en el estado del arte ya se había comprobado que con la incorporación o exclusión de este grupo funcional, la actividad antiproliferativa se conservaba. Se trata de analizar entonces que con fundamento en el acervo documental existen indicaciones suficientes que llevan a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano divulgado en las anterioridades D2 y D3 para resolver el problema técnico asociado al tratamiento de enfermedades proliferativas por vía antiangiogénica.

Por otra parte, al evaluar en conjunto las enseñanzas de D1 y D2, documentos en los que se anticipa la capacidad de inhibir la división celular asociada a las dicetopiperazinas que se encuentran sustituidas por fenilo e imidazol, enlazados al anillo de dicetopiperazina por metino, tal y como se precisa en la fórmula (III) relacionada en el ejemplo 1 de D1, y la posibilidad de eliminar el grupo metino y reemplazarlo por metilen para enlazar al anillo de fenilo sin que se modifique la actividad antiproliferativa celular tal y como lo indica D2, es claro que es posible anticipar los elementos técnicos que caracterizan los compuestos de la invención con una expectativa de éxito razonable, en virtud de los hallazgos que sobre actividad revelan *Kanzaki y sus colaboradores* en el documento D1 y *Fukumoto y sus colaboradores* en el documento D2.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

Así las cosas, existían indicaciones suficientes para modificar la estructura Markush y obtener una serie de compuestos como los reivindicados con base en las enseñanzas que en conjunto divulgan [D2 y D3] o bien, [D1 y D2].

"(...) a partir de las enseñanzas de D1 y D2 solos o en combinación con los documentos D3, D4 o D5 no salta a la vista de manera clara y directa un derivado de deshidrofenilhistina el cual posea un grupo tert-butilo como sustituyente del anillo nitrogenado de 5 miembros, y a partir de dichos documentos no se tiene certeza clara y manifiesta de que los compuestos con estas características tendrían una actividad citotóxica superior, es evidente que la solicitud en estudio conlleva nivel inventivo sobre el estado del arte más próximo".

Atendiendo las consideraciones de la solicitante, esta Superintendencia ha eliminado las publicaciones D4 y D5 del conjunto de documentos relacionados en el estado del arte, en razón a que las estructuras allí divulgadas difieren en gran medida, en sus elementos químicos y funcionales, de aquellos que caracterizan a la materia reivindicada, dadas las modificaciones allegadas con motivo del memorial de fecha 17 de noviembre de 2010.

No obstante, en cuanto al hecho de que no exista un solo compuesto divulgado en los documentos D1, D2 o bien D3, que presente un sustituyente sobre el anillo nitrogenado de 5 miembros de tipo tert-butilo, se remite a la solicitante al contenido de la publicación D1, ejemplo 1 fórmula (III), que presenta un grupo 3,3-dimetil-prop-1-enilo como sustituyente del anillo de imidazol. Adicionalmente, en la citada publicación se establece que el compuesto presenta actividad inhibidora de la división celular.

Por su parte, en la publicación D2 se divulgan análogos de fenil-histina que presentan un sustituyente tipo 3,3-dimetil-prop-1-enilo, estructuralmente análogo al grupo tert-butilo al que hace referencia la solicitante, este compuesto tiene actividad antiproliferativa selectiva.

En consecuencia, en el estado del arte se divulgan análogos estructurales de los compuestos reivindicados frente a los que se manifiesta marcada actividad antitumoral, por lo que a los ojos de un conocedor de la materia, los compuestos reivindicados carecen de altura inventiva.

Finalmente señala la solicitante:

"(...) el Señor Examinador incurre en lo que dentro del ámbito de patentes se conoce como hindsight o análisis ex post facto toda vez que conociendo de

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

antemano la invención está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados”.

Esta Superintendencia ha demostrado que las diferencias técnicas señaladas frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 o D3, publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, forman parte de los grupos y sustituyentes previstos por investigadores en la materia para obtener dicetopiperazinas con actividad antitumoral y en particular, antiangiogénica, en ninguna de las oportunidades de examen el señor solicitante logró demostrar que las citadas diferencias estructurales fueran la causa de un efecto farmacológico inesperado.

De hecho, la búsqueda de antecedentes no se realizó basándose en la información recabada por la solicitud en trámite, sino con anticipación a la fecha de prioridad reclamada, tal y como se concluye del informe de búsqueda emitido por la administración de búsqueda internacional, en el que se relacionan los documentos D1 y D2.

Por su parte, esta Superintendencia recurrió a la misma estrategia de búsqueda utilizada en fase internacional para recabar información en las colecciones de revistas científicas, encontrando la publicación D3 que revela dicetopiperazinas con actividad antitumoral.

Esta Superintendencia desarrolló la aproximación problema-solución para el análisis de nivel inventivo y encontró que no existía relación de causalidad entre las diferencias estructurales encontradas y el efecto farmacológico producido; igualmente estableció que la materia reclamada se derivaba evidentemente del estado del arte, porque constituía una selección entre un número de posibilidades conocidas sin ningún efecto inesperado, por lo que reitera la conclusión que la solicitud carece de nivel inventivo de conformidad con lo dispuesto por el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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 “DESHIDROFENILAHISTINAS Y SUS ANÁLOGOS Y LA SÍNTESIS DE DESHIDROFENILAHISTINAS Y SUS ANÁLOGOS”.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a 

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 13798
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-83386

la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de la sociedad Nereus Pharmaceuticals, Inc, 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

18 MAR. 2011

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 N° 5 – 83, Piso 5.
Bogotá D.C.

202021