

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

274
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-113619- -00002-0000

Fecha: 2007-11-27 14:27:10 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 FASENACIONAL Ene: 378 FASENACIONAL
Act. 538 PLTACION Folios: 2

Re.: Expediente No. 06.113.619

Solicitud del examen de patentabilidad para: **BETA-CARBOLINAS ÚTILES PARA
TRATAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS**

Solicitante: **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO I)

Yo, **LUIS PATIÑO LEYVA**, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

De la Señora Jefe,

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 6161948

Bogotá, D.C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Subdirección: 40112041 00000000 Folio: 282
Fecha: 09/01/2005-11-01 17:24:47
Trasmite: 1 011 PCT-PAYMENT 275 PAGO INICI 011 PRESENTAR
Representación: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09 - Nov - 05

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 40 Lancelowne Street,
Cambridge, MA 02139 Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: Cambridge, Massachusetts
Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual

Número 2830.616 TP 2000

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HEPPERLE Michael, E.

Dirección: 280 Newbury Street #4,

Nacionalidad o Domicilio: Boston MA 02116 Estados Unidos

Folio 2

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/011060

Fecha: Abril 9 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/092167 A1

Fecha: Octubre 28 de 2004

⑥ Título (54) BETA-CARBOFINAS ÚTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

⑦ Clasificación Internacional (51) G07D 471/04; A61K 31/037

⑧ PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Estados Unidos

Abril 9 de 2003

60461,466

SI ☒ NO ☐

⑨ Comprobante de pago No. 95 - 83,686

Fecha: Noviembre 1 de 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

V-7372 285
124 285

**BETA-CARBOLINAS ÚTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS**

Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional
5 de Estados Unidos 60/461468 presentada el 9 de abril de 2003.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de beta-carbolina, composiciones
farmacéuticas que los contienen y métodos de uso de las composiciones para
tratar enfermedades. Los compuestos son particularmente útiles para tratar
10 enfermedades inflamatorias y cáncer.

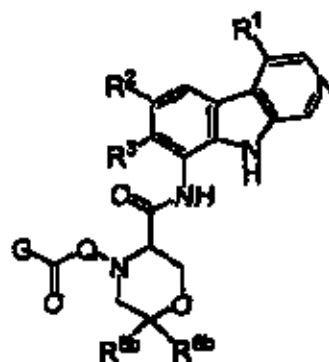
Antecedente de la invención

El factor de transcripción (nuclear) NF- κ B es un miembro de la familia de la
proteína Rel y, típicamente es un heterodímero compuesto de las subunidades
p50 y p65. NF- κ B está presente de manera constitutiva en el citosol, y se inactiva
15 por su asociación con uno de los inhibidores de la familia I κ B. Palombella et al.,
WO 95/25533, muestra que la vía ubiquitina-proteasoma juega un papel esencial
en la regulación de la actividad de NF- κ B, siendo responsable del procesamiento
de p105 a p50 y la degradación de la proteína inhibidora I κ B- α . Chen et al., Cell
84:853 (1996), muestra que antes de la degradación, I κ B- α experimenta
20 fosforilación selectiva en los restos de serina 32 y 36 por el complejo
multisubunidad I κ B quinasa (IKK). I κ B- α se fosforila por IKK, que tiene dos
subunidades catalíticas, IKK-1 (I κ B quinasa α o IKK- α) e IKK-2 (I κ B quinasa β o
IKK- β). Una vez fosforilado, I κ B se marca para la ubiquitinación y degradación por
el proteasoma 26S, permitiendo el traslado de NF- κ B al núcleo, donde se une a
25 secuencias de ADN específicas en los promotores de genes diana y estimula su
transcripción. Los inhibidores de IKK pueden bloquear la fosforilación de I κ B y sus
efectos cadena abajo adicionales, particularmente aquellos asociados con los
factores de transcripción NF- κ B.

- R^9 se selecciona independientemente entre un alifático C_{1-3} ;
 cada R^{10} se selecciona independientemente entre R^{11} , $T-R^{11}$ o $V-T-R^{11}$;
 cada R^{11} se selecciona independientemente entre un grupo alifático C_{1-6} ,
 halo, $-OR^7$, $-CN$, $-SR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)N(R^7)_2$,
 5 $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$ o $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$;
 T es una cadena alqueno C_{1-4} lineal o ramificada; y
 V es $-O-$, $-N(R^7)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-CO_2-$.

- En los compuestos preferidos de fórmula III-A-a, Q es $-CH_2-$; G se
 selecciona entre un piperidinio opcionalmente sustituido, piperazino, morfolino,
 10 pínolidino o $-NR^4R^5$; R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} ; y R^5 es un grupo
 alifático C_{1-6} , heterociclo de 5-6 miembros o hidroalquilo C_{1-6} . Se prefieren más
 los compuestos en los que G está no sustituido o sustituido con 1-2 grupos
 seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por: alquilo C_{1-3} , HO-
 alquilo, alcóxicarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, y HO_2C -alquilo. Para los
 15 compuestos de fórmula III-A-a en cada una de las realizaciones anteriores, se
 prefiere la estereoquímica (S) en la posición 3 de morfolina.

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula III-A-a:



III-A-a

o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde,

EJEMPLO 8: (6-cloro-9H- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 4,6,6-trimetil-morfolin-3-carboxílico

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el Método B a partir de 6-cloro-9H- β -carbolina-8-ilamina y ácido 4,6,6-trimetil-morfolin-3-carboxílico con un
5 rendimiento de 61%.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,15 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,98 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,72 (d, 1H), 2,80 (dd, 1H), 3,79(m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).

Tiempo de retención (LC, método: patrón de acetato amónico): 1,33 min.

10 MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 373,2.

EJEMPLO 9: (6-cloro-7-metoxi-9H- β -carbolin-8-il)-amida del ácido 2,2-dimetil-5-oxo-tetrahydro-furan-3-carboxílico

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el Método A a partir de 6-cloro-7-metoxi-9H- β -carbolina-8-ilamina y ácido (R)-tarélico con un rendimiento
15 de 60-80%.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,48 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,16 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).

20 Tiempo de retención (LC, método: patrón de acetato amónico): 1,84 min.

MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 388.

INTERMEDIO 21: 6-cloro-7-ciclopropilmetoxi-8-nitro-9H- β -carbolina

Se añadió ciclopropilmetil alcohol (0,921 ml, 11,4 mmol) a una suspensión
25 en agitación de NaH (465 mg, 11,4 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de argón. La solución resultante se dejó en agitación a TA durante 20 min. A la solución en agitación resultante se le añadió 6-cloro-7-fluoro-8-nitro-9H- β -carbolina (500 mg, 1,9 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a TA. Después de

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO	Radicación	06-113619
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	007 - 2662

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/US2005/013812</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>08/04/2005</u>

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 90 a 228 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 229 a 237 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 US 60/560.892 del 09/04/2004

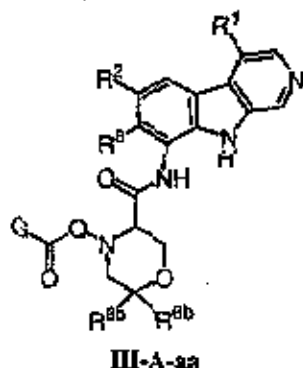
2. Objeto de la invención

Título: BETA-CARBOLINAS ÚTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.

Objeto: El objeto de la solicitud consiste en compuestos derivados de beta-carbolina de fórmula (IIA-aa) inhibidores de IKK-2 y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos inhibidores de IKK-2 que sean útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y cáncer.

Reivindicaciones 1 a 8: Compuestos de fórmula general (IIIA-aa).



Reivindicaciones 9 y 10: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (IIIA-aa) junto un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 11 a 17: Métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por IKK.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Los sustituyentes de la fórmula (IIIA-aa), tienen muchos significados diferentes que *generan un gran número de* compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal a)-d))

La reivindicaciones 11 a 17 se refiere a un método de tratamiento de enfermedades mediadas por IKK, lo cual no es patentable de acuerdo a este artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 09/04/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

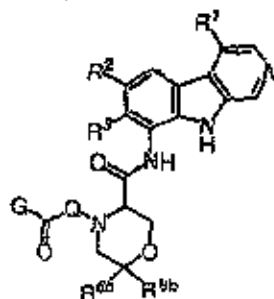
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	CO 05113041	BETA-CARBOLINAS ÚTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.	09/04/2003 (prioridad)

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Novedad: (artículo 16 D 486)

La reivindicación 1 reivindica compuestos inhibidores de IKK-2 de fórmula (IIIA-aa).

El documento D1 (folio 144) divulga inhibidores de IKK-2 de fórmula (IIIA-aa).



III-A-aa

Comparando elemento por elemento, vemos que la fórmula (IIIA-aa) de la solicitud es idéntica a la divulgada en D1. Los compuestos que se derivan de dichas fórmulas generales, también son idénticos, tales como los ejemplos 8, 9, 10, 81, entre otros.

Así mismo, se podrían encontrar muchos más compuestos en la solicitud idénticos a los divulgados en D1, por lo tanto los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes no cumplen con el requisito de novedad.

7. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CO 05113041	1 a 10	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

26 FEB 2001

291
291

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO

Nº Radicación	06-113619	Fecha de presentación	2006-11-08
Nº Prioridad	US 60/560.892	Fecha de Prioridad	09/04/2004

Palabras clave	Beta-carboline	IKK-2	Inhibitors
----------------	----------------	-------	------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA

C07D 471/04
A61K 31/437
A61P 35/00

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES

Patente Original	WO 2005/111037
------------------	----------------

BASES DE DATOS CONSULTADAS

USPTO
ESPACENET
EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS

Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA	13/10/2005	1-27

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS

Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
CO 05 113041	Novedad	1 a 10
WO 01/68648 (SR)	Nivel Inventivo	1 a 10

LITERATURA NO PATENTES

Documentos No Patentes	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones

Las reivindicaciones 11 a 17 son métodos de tratamiento.
Se requiere por Novedad.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. - 32728
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-113619

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 en esta Superintendencia el día 08 de noviembre del 2006 con el N° 06-113619-00000-0000, el doctor Luis Patiño Leyva, en su calidad de apoderado de Millennium Pharmaceuticals, Inc, presentó la solicitud de patente de invención titulada "BETA-CARBOLINAS ÚTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS", correspondiente a la solicitud internacional PCT/US 2005/013812 de fecha 08 de abril del 2005, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un periodo de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió al solicitante para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 284 a 290, formuladas en relación con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para la concesión de la patente, sin que frente a dicho requerimiento el solicitante se hubiera pronunciado y, en consecuencia, el Despacho procederá a denegar la patente.

293

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 132008

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-113619

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada "BETA-CARBOLINAS ÚTILES PARA TRATAR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Luis Patiño Leyva, en su calidad de apoderado de Millennium Pharmaceuticals, Inc, 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 cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

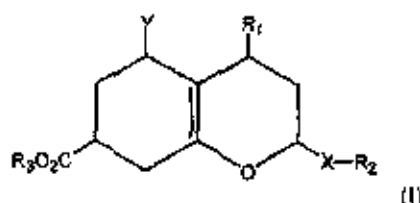
Dada en Bogotá, D.C., a los

25 JUN 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)


GIANCARLO MARCENARO JIMÉNEZ

Doctor
LUIS PATIÑO LEYVA
Calle 94 A N° 7 A - 09
Bogotá D.C.



Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías A61K 31/341, A61K 31/352 y A61P 11/00.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 6 se refiere a compuestos derivados de oxidecahidronaftaleno de fórmula (I) que no corresponden a la invención y no están sustentados en la descripción dado que allí no se describe ningún compuesto en particular, no se mencionan ejemplos alusivos ni se demuestra el efecto que presentan.

En el capítulo descriptivo se menciona que los compuestos derivados de oxidecahidronaftaleno de fórmula general (I) tienen propiedades moduladoras de HM74 pero en ningún aparte del mismo se demuestra dicha actividad.

Los ejemplos mencionados en la descripción se refieren a la generación de células que expresan HM74, procedimientos de cribado ensayando bibliotecas de compuestos que contienen posibles compuestos de tipo oxidecahidronaftaleno y ensayos de unión al receptor, sin embargo no se mencionan específicamente cuales compuestos presentan una comprobada actividad farmacológica.

Así las cosas, vemos que la invención no se refiere a compuestos que presenten actividad moduladora de receptores de quimoquinas tipo HM74 sino que se refiere a procedimientos de cribado para determinar el perfil farmacológico de compuestos derivados de oxidecahidronaftaleno, métodos para modular la actividad señalizadora de HM74 y métodos de tratamiento para la inflamación.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal a)-d))

Las reivindicaciones 1 a 5 se refieren a métodos para modular la actividad señalizadora de HM74, métodos para identificar agonistas y antagonistas de HM74 y métodos de tratamiento para la inflamación, lo cual no es patentable de acuerdo a este artículo.