

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 14-52377- -3	DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	FECHA: 2015-02-17 09:29:13	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	ACT: 519 PRESENTACION	FOLIOS: 6	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MAURICIO PATIÑO BONNET

Asunto: Radicación: 14-52377- -3
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 1745
Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/052007				
Fecha de Presentación Internacional	23/08/2012				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	14-052377-00000-0000	06 de marzo de 2014
Reivindicaciones:	14-052377-00000-0000	06 de marzo de 2014
Prioridad:	US61/526,830	24 de agosto de 2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486). Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8” (modificado en el radicado)

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar un compuesto que sea inhibidor de la activación de la enzima NEDD8 - (NAE) y, por tanto, esté indicado para el tratamiento de cáncer, para solucionar este problema la solicitud presenta el compuesto {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y su forma en estado sólido.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/505; A61K31/519; A61P35/00; C07D487/02; C07D487/04.

4. Excepción de Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 22 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es dado que la solicitud contiene 22, es decir más de diez (10) reivindicaciones y se pagó la tasa complementaria, se estudiarán todas las reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque menciona una entidad química que comprende un compuesto, lo cual no es lógico porque una entidad química es lo mismo que un compuesto, de manera que una no puede contener al otro. Se sugiere hacer la aclaración correspondiente.

La reivindicación 3 no es clara porque menciona “la Forma I sustancialmente cristalina”, pero no la define a cabalidad. Esta reivindicación debería definir la forma cristalina mediante todas sus características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) medido entre $5^{\circ}, 2\theta$ hasta $90^{\circ}, 2\theta$.
3. Las espectroscopías Raman e Infrarroja.
4. La espectroscopía RMN- ^{13}C .
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La Difracción de Rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre

notables diferencias, por lo que se deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado. Por tanto, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de claridad. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

Con relación a este aspecto, esta Oficina remite al lector al documento “Polymorphism-in-pharmaceutical solids”¹, el cual enseña que aunque la cristalografía (a través de la estructura cristalina) proporciona la más definitiva evidencia de polimorfismo, las técnicas termoanalíticas, espectroscópicas y microscópicas frecuentemente se usan de manera complementaria para la caracterización de polimorfos (Pág. 318, Párr. 1).

De la misma manera, este documento enseña que la aplicación de técnicas termoanalíticas (tales como calorimetría diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), microscopía de fase caliente (HSM)) y cristalográficas (difracción de rayos X en polvo (XRD)), espectroscopía vibracional, espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido) son útiles en la caracterización de sólidos los cristalinos (Capítulos 9 a 11). Y enseña que para fines de identificación, normalmente es conveniente identificar los ángulos de los 10 picos más intensos en el patrón en polvo, de acuerdo con los rangos de tolerancia aceptados para el difractómetro utilizado (Pág. 334, Párr. 4).

Las reivindicaciones 14, 16 y 18 no son claras por sí mismas porque hacen referencia a las figuras 4, 5 y 6, respectivamente. Se sugiere hacer la aclaración del caso.

La reivindicación 19 no es clara porque el término ‘profármaco’ no define de manera clara y concisa el compuesto (carbamato, amida, éter o éster) al cual se refiere. Se sugiere sea retirada de la solicitud.

La reivindicación 21 no es clara porque el hecho de que una composición esté indicada para administrarse por vía oral no es una característica técnica esencial que la defina.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 24 de agosto de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Molecular Cell	“Substrate-Assisted Inhibition of Ubiquitin-like Protein-Activating Enzymes: The NEDD8 E1 Inhibitor MLN4924 Forms a NEDD8-AMP Mimetic	24/Diciembre/2009

¹Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Volumen 192. 2da. ed. Ed. Harry G. Brittain. 2009.

		In Situ"	
D2	WO2008019124	"Heteroaryl compounds useful as inhibitors of e1 activating enzymes"	14/Febrero/2008

El documento D1² divulga que la enzima activadora de NEDD8 (NAE) inicia un proteína homeostática esencial para el crecimiento y supervivencia del cáncer de las células. Presenta el MLN4924 que es un inhibidor selectivo de NAE el cual actualmente está en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer. Este documento muestra que el MLN4924 tiene un mecanismo inhibidor basado en lector de NAE y crea un aducto covalente NEDD8-MLN4924 el cual se asemeja al adenilato de NEDD8, primer intermedio en la reacción del ciclo NAE, pero no puede ser más utilizado en posteriores reacciones de intraenzima. La estabilidad del aducto NEDD8-MLN4924 dentro de los bloques del sitio activo NAE representa la potente inhibición de la vía NEDD8 por MLN4924. Se determinó que los compuestos que se asemejan al MLN4924 muestran capacidad de aductores de forma análoga a otras proteínas tipo ubiquitin (UBLs). Esta idea revela penetraciones en el mecanismo de E1s y sugieren una estrategia general para la inhibición selectiva de la conjugación de vías UBL (resumen).

El documento D2³ divulga compuestos que inhiben las enzimas activadoras E1, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y métodos de uso de los compuestos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos, en particular los trastornos de proliferación celular, incluyendo los cánceres, trastornos inflamatorios y neurodegenerativos y la inflamación asociada con la infección y la caquexia (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una entidad química que comprende el compuesto sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metil."* (Pág. 141 del radicado 14-052377-00000-0000).

La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica.

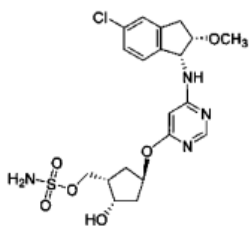
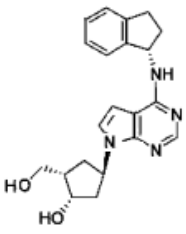
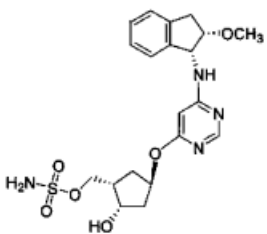
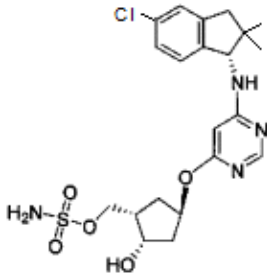
²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&IL=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080214&CC=WO&NR=2008019124A1&KC=A1)

DB=EPODOC&IL=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080214&CC=WO&NR=2008019124A1&KC=A1

³<https://register.epo.org/application?number=EP07811106>

³<http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765%2809%2900955-1>

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Compuesto	Compuesto	Compuesto
sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6- {[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3- dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin- 4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metil	{(1S,2S,4R)-4-[(6- {[(1R,2S)-2,3- dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirrol[2,3- d]pirimidin-4-il)oxi]-2- hidrox ciclopentil}metil sulfamato	{(1S,2S,4R)-4-[(6- {[(1R,2S)- 2- metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1- il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2- hidrox ciclopentil}metil sulfamato
		
	(Fragmento B, Pág. 103)	(Compuesto I-82, Pág. 45)
		Compuesto
		I-35 = Compuesto {(1S,2S,4R)-4- [(6- {[(1R,2S)-5-cloro-2-dimetil-2,3- dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin- 4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metil sulfamato
		
		(Compuesto I-35, Pág. 40)

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga compuestos que inhiben las enzimas activadoras E1, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y métodos de uso de los compuestos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos, en particular los trastornos de proliferación celular, incluyendo los cánceres, trastornos inflamatorios y neurodegenerativos y la inflamación asociada con la infección y la caquexia (resumen).

La diferencia entre el compuesto de la solicitud, definido en la reivindicación 1, y los compuestos divulgados en el documento D2 consiste en que tiene el sustituyente metoxi (comparado con el compuesto I-35 del documento D2) o tiene el sustituyente cloruro (comparado con el compuesto I-82 del documento D2).

No hay evidencia de que el incluir específicamente los sustituyentes metoxi o cloruro proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos del documento D2, que ya tienen actividad inhibidora de las enzimas activadoras E1 por lo cual son activos contra el cáncer, trastornos inflamatorios y neurodegenerativos e inflamación asociada con la infección y la caquexia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D2 para proporcionar otro compuesto alternativo.

El documento D1 divulga que la enzima activadora de NEDD8 (NAE) inicia un proteína homeostática esencial para el crecimiento y supervivencia del cáncer de las células. Presenta el MLN4924 que es un inhibidor selectivo de NAE el cual actualmente está en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer. Este documento muestra que el MLN4924 tiene un mecanismo inhibidor basado en lector de NAE y crea un aducto covalente NEDD8-MLN4924 el cual se asemeja al adenilato de NEDD8, primer intermedio en la reacción del ciclo NAE, pero no puede ser más utilizado en posteriores reacciones de intraenzima. La estabilidad del aducto NEDD8-MLN4924 dentro de los bloques del sitio activo NAE representa la potente inhibición de la vía NEDD8 por MLN4924. Se determinó que los compuestos que se asemejan al MLN4924 muestran capacidad de aductores de forma análoga a otras proteínas tipo ubiquitin (UBLs). Esta idea revela penetraciones en el mecanismo de E1s y sugieren una estrategia general para la inhibición selectiva de la conjugación de vías UBL (resumen).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría el sustituyente cloruro o metoxi en los compuestos que se conocen en el documento D2, esperando lograr compuestos igualmente con potente inhibición de la vía NEDD8, tal como enseña el documento D1 que da a conocer que la parte activa es el núcleo inden-amino-pirrol[2,3-d]pirimidin-dihidrox ciclopentil, núcleo del cual son bioisómeros los compuestos de la solicitud. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 18 y 20 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Molecular Cell	1 a 18 y 20	Nivel Inventivo
D2	WO2008019124	1 a 18 y 20	Nivel Inventivo

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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-02-24

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon