

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79605

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-052377

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 12 de marzo de 2014, con el N°. 14-052377-00000-0000, por la sociedad Millennium Pharmaceuticals, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/052007 del 23 de agosto de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 690 del 20 de marzo de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°. 1745 y notificado por fijación en lista el 24 de febrero de 2015 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N°. 14-052377-00006-0000 del 10 de julio de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 28 que rempazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 28 contenidas en el radicado 14-052377-00006-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79605

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-052377

6.1. Objeto de la invención

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-hidroxyciclopentil}metil sulfamato, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y su forma en estado sólido.

6.2. 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 In Situ"	24/Diciembre/2009
D2	WO2008019124	"Heteroaryl compounds useful as inhibitors of e1 activating enzymes"	14/Febrero/2008

El documento D1¹ 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 D2² 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

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080214&CC=WO&NR=2008019124A1&KC=A1)

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

²<https://register.epo.org/application?number=EP07811106>

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79605

Por la cual se deniega una patente de invención

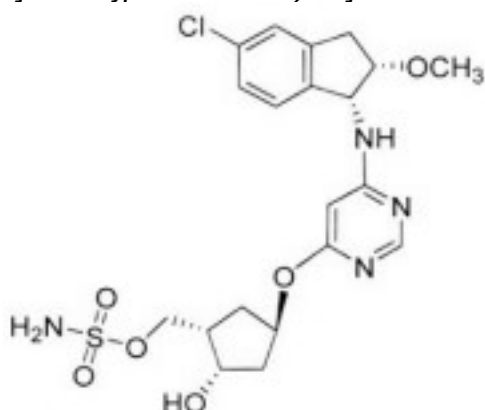
Rad. PCT/14-052377

particular los trastornos de proliferación celular, incluyendo los cánceres, trastornos inflamatorios y neurodegenerativos y la inflamación asociada con la infección y la caquexia (resumen).

6.3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una entidad química que es el compuesto 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 sulfamato de la fórmula I-216*



I-216. O una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma." (Pág. 7 del radicado 14-052377-00006-0000).

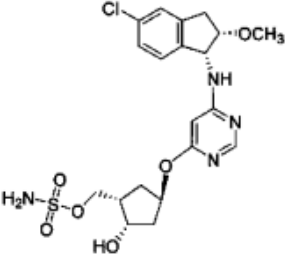
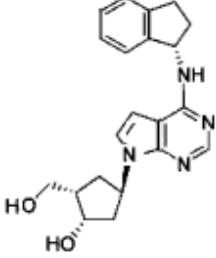
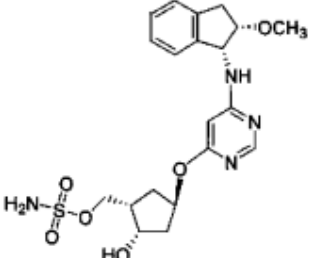
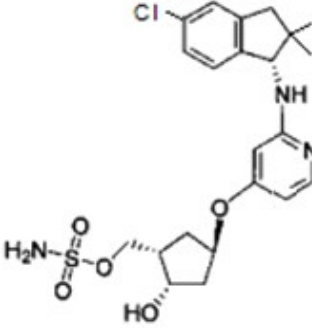
La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79605
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-052377

Tabla 1

Características esenciales Reiv 1	D1	D2
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	Compuesto {(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	Compuesto {(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).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79605

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-052377

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 una 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.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 28 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

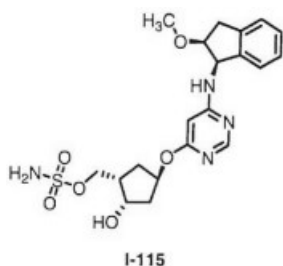
La solicitante argumenta que el compuesto más cercano al objeto de la solicitud no es el compuesto I-35 ni el compuesto I-82 del documento D2, sino el compuesto I-115 que tiene la estructura:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79605

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-052377



y, además, es menos activo que el compuesto reivindicado. Esta Oficina aclara que considerando la estructura del compuesto reivindicado, los compuestos del documento D2 más semejantes a él son los compuestos I-35 e I-82, en los cuales el enlace entre el grupo amina –NH– y el anillo bicíclico indenilo es del tipo “S” (representado por “----”). Por lo tanto se reitera que era obvio para la persona normalmente versada en la materia, considerando las enseñanzas de los documentos D1 y D2, lograr el compuesto reivindicado en esta solicitud, de donde se infiere que no tiene nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto denegado se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: “COMPUESTO {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-CORO-2-METOXI-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-1-IL]AMINO}PIRIMIDIN-4-IL)OXI]-2-HIDROXICICLOPENTIL}METIL SULFAMATO, INHIBIDOR DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8”.

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:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPUESTO {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-CORO-2-METOXI-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-1-IL]AMINO}PIRIMIDIN-4-IL)OXI]-2-HIDROXICICLOPENTIL}METIL SULFAMATO, INHIBIDOR DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79605

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-052377

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Millennium Pharmaceuticals, Inc., 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 10 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MAURICIO PATIÑO BONNET, PATMARKS@PRIETOCARRIZOSA.COM

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez