



No. 14-052377- -00009-0000

Fecha: 2015-11-18 10:45:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 412 REPOSPRESRECU

Folios: 15

RJ

Philippi
Prietocamizosa
&Uría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invención: "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, INHIBIDOR DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8"

Expediente: 14-52377

TITULAR: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Asunto: RECURSO DE REPOSICIÓN

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento **RECURSO DE REPOSICIÓN** en contra de la Resolución No. **79605 del 30 de septiembre de 2015**, por la cual se niega el derecho de patente para la solicitud de la referencia.

Sirven de fundamento los siguientes hechos y argumentos:

I. HECHOS

1. El 12 de marzo de 2014, la sociedad **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, presentó ante la Superintendencia de Industria y Comercio la solicitud de patente fase nacional radicada bajo el número N° 14-052377-00000-0000, para la invención titulada

"INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8" que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/052007 del 23 de agosto de 2012.

2. Habiendo cumplido los requisitos de forma, la Superintendencia de Industria y Comercio ordenó publicar el extracto de esta solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial No 690 del 20 de marzo de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.
3. Mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 18 de septiembre de 2014, el solicitante presentó petición de examen de patentabilidad, en los términos establecidos en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
4. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 45, la Superintendencia de Industria y Comercio realizó el examen de fondo y requirió a la solicitante mediante Oficio No. 1745, notificado el 24 de febrero de 2015, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a falta de claridad, concisión y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 18 y 30 de la Decisión 486.
5. El día 13 de mayo de 2015, la solicitante radica memorial N°14- 052377-00004-0000, con el cual solicita una prórroga del término establecido para dar respuesta a dicha acción oficial No. 418.
6. Encontrándose dentro del término extendido mediante la prórroga solicitada, mediante escrito radicado bajo el número N°14-052377-00006-0000 del 10 de julio de 2015, el solicitante respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 28 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.
7. Por medio de la Resolución No. 79605 de 30 de septiembre de 2015, recurrida mediante este memorial, se negó el derecho de patente para la invención titulada "INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8", basándose en el argumento que la solicitud carece de nivel inventivo.

II. FUNDAMENTOS DE LA DIRECCIÓN

La Dirección fundamenta la decisión sosteniendo lo siguiente:

En los considerandos primero a sexto de la Resolución 79605 de 30 de septiembre de 2015 se establece que

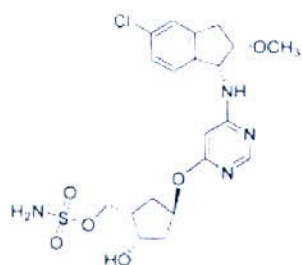
6.1. Objeto de la invención

"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 $\{(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5\text{-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino})\text{pirimidin-4-il})\text{oxi-2-hidrox ciclopentil}] \text{metil sulfamato}$, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y su forma en estado sólido."

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".

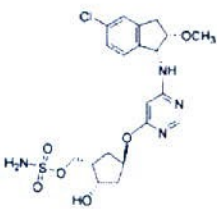
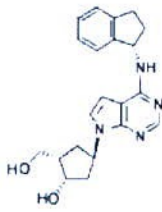
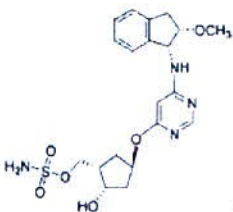
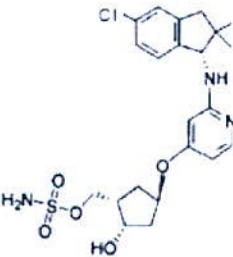
En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Una entidad química que es el compuesto de $\{(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5\text{-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}]amino})\text{pirimidin-4-il})\text{oxi-2-hidrox ciclopentil}] \text{metil sulfamato}$ 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:

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)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil)metil sulfamato  (Fragmento B, Pág. 103)	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  (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.

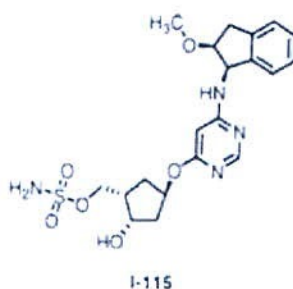
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D2 para proporcionar otro compuesto alternativo.

El documento D1 divulga que la enzima activadora de NEDD8 (NAE) inicia 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



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.

III. ARGUMENTOS DEL RECURSO

Una vez analizado el presente caso, me aparto de los argumentos expuestos por la Dirección en la resolución recurrida por cuanto la Resolución **79605 del 30 de septiembre de 2015** por las razones que expongo a continuación:

a. Incorrecta interpretación del artículo 18 de la Decisión 486, relativo al nivel inventivo

El examinador alega que los compuestos más cercanos de D2 (WO2008019124) son los compuestos I-35 e I-82, *“en los cuales el enlace entre el grupo amina –NH- y el anillo bicíclico de indanilo es del tipo ‘S’”*. (Ver párrafo 1, página 6 de la Resolución 79605). El examinador también asegura que habría sido obvio para la persona con habilidad en el arte, a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, lograr el compuesto reclamado en la presente solicitud y por lo tanto carece de nivel inventivo. Nosotros respetuosamente no estamos de acuerdo con tal posición por las razones que se exponen a continuación:

Primero, el examinador falla en proporcionar alguna razón por la cual una persona versada en la materia hubiera seleccionado cualquiera de los dos compuestos de referencia, I-35 e I-82 para su modificación, lo que evidencia el uso de un análisis retrospectivo, el cual es indebido según los lineamientos establecidos el inciso 2.13.6.3 del INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD publicado por la Superintendencia de Industria y Comercio, que hace referencia al *“Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight”* y establece: *“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría*

llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

*En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación **práctica conforme a la realidad**. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”(El énfasis es nuestro)*

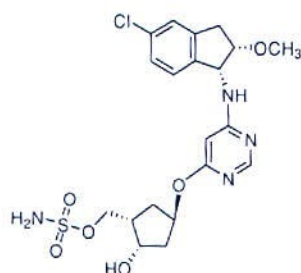
En el presente caso, no habría sido obvio el tratar de obtener el compuesto reclamado I-216 ya que D2 no presenta un número de compuestos iniciales potenciales finito y fácil de estudiar, y no hay una razón aparente para seleccionar un compuesto inicial en particular. La lectura del párrafo [0479] de D2 deja evidencia que en dicho documento se probaron 153 compuestos, siendo así, una persona versada en la materia que tomara como base el documento D2, se habría enfrentado a tener como punto de partida un alto número de compuestos, sin tener ninguna motivación a optar por uno u otro. Aquí, el examinador no ha dado razón alguna por la que I-35 o I-82 habrían sido seleccionados como un compuesto de partida para un desarrollo futuro.

Segundo, aún si aquella persona versada en la materia seleccionara el compuesto I-35 o I-82 divulgados en D2 como punto de partida para un desarrollo posterior, el Examinador falla en proporcionar una razón válida por la que alguien con habilidad en el arte habría modificado esos compuestos de una manera suficiente para alcanzar la reivindicación actual. Como bien lo expone la Guía citada anteriormente, la indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada **deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante**, en la Resolución 79605 del 30 de septiembre de 2015 no se indica cuál es el aparte de la información existente en el estado de la técnica o el conocimiento que él examinador posee, que lo lleva a establecer que entre todos los cambios posible y radicales que podrían incluirse para modificar los compuestos I-35 o I-82, justo debían efectuarse las modificaciones señaladas en la presente solicitud.

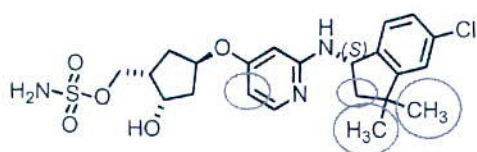
A pesar que el examinador pueda **demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a la invención**, en ninguna parte de los argumentos expuestos por ese Despacho se logra establecer cuál sería la motivación para que una persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica y esperar, con una probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, que las modificaciones que deberían incluirse en los compuestos I-35 o I-82 debían ser las que dieron origen al compuesto I-216.

El examinador cree que las estructuras I-35 e I-82 son similares a I-216, argumentando que el compuesto I-216 *“contiene un sustituyente metoxi”* cuando se compara con el compuesto I-35 y *“un sustituyente cloro”* cuando se compara con el compuesto I-82. (Ver párrafo 1, página 5 de la Resolución 79605). Es claro que el examinador ha simplificado en exceso de manera errada las comparaciones de I-216 con I-35 e I-82, como se discutirá a continuación.

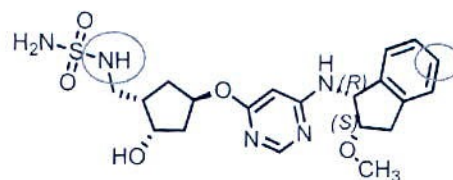
La fórmula que aparece en la actual reivindicación 1 (I-216) es:



La fórmula de los compuestos I-35 e I-82 se muestran a continuación (ver D2 en las páginas 40 y 45) donde las diferencias con I-216 se indican mediante círculos:



I-35



I-82

El compuesto I-35, por ejemplo, contiene piridina en tanto que el compuesto I-216 contiene pirimidina. Además, I-35 contiene **dos grupos metilo en diferentes posiciones del anillo** cuando se compara con el sustituyente metoxi de I-216.

En cuanto al compuesto I-82, respetuosamente se hace un llamado al examinador sobre el hecho que dicho compuesto está mal denominado y mal dibujado en la tabla I de la Resolución 79605. (Ver la Resolución en la página 4.) El compuesto I-82 contiene un grupo funcional sulfamida, que es diferente al sulfamato de I-216 y el compuesto I-82 **no contiene ningún sustituyente en la porción aromática del anillo indalilo en comparación con el sustituyente cloro en I-216** (ver las figuras arriba).

Considerando estas diferencias, es evidente que el examinador ha errado al efectuar la comparación entre el invento reivindicado y los compuestos existentes en el estado de la técnica y es claro que el examinador está efectuando un análisis retrospectivo al escoger y elegir sustituciones específicas para llegar a compuestos similares al I-216. Por lo tanto, no

el anillo bicíclico de indanilo unidos a la amina en los compuestos I-82 e I-115 es de hecho la misma. Al parecer, el examinador asume, de manera errada, que el átomo de carbono unido al grupo amina en I-82 es del tipo “S”, ya que el átomo de carbono correspondiente en el anillo de indanilo de I-35 es del tipo “S”. Sin embrago, la porción **(1R,2S)** del nombre químico de I-82 e I-115 (resaltados abajo) indican que la estereoquímica del I-82 y el I-115 es la misma. Para ayudar de manera adicional con la comparación, los centros quirales relevantes de la estereoquímica de I-35, I-82 e I-115 se muestran en los dibujos incluidos anteriormente.

Compuesto	Nombre químico
I-35	[(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamno]-5-metilpirimidin-4-il}oxi)-2-hidrox ciclopentil]metil sulfamato
I-82	N-({(1",2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metil)sulfamida
I-115	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metil sulfamato

Por lo tanto, los datos presentados anteriormente para el compuesto I-216 aun soportan el argumento de que alguien con habilidad en el arte **no habría podido predecir la actividad mejorada**. La presente solicitud declara que “el AUC en plasma para el I-216 administrado a **10 mg/kg (Figura 1)** es comparable al observado para el I-115 [de D2] administrado a **30 mg/kg (Figura 2)**, y aproximadamente **la mitad del AUC observado para el I-216 administrado a 30 mg/kg (Figura 3)**. Siendo así, se espera que el compuesto I-216 sea un inhibidor 2 a 3 veces más potente de NAE que el I-115”. Descripción en [0031].

Respecto a D1, este de ninguna manera precisa el alcance del término “bioisótero”. Además, el examinador no ha proporcionado ningún soporte de que el núcleo del compuesto que ahora se reclama sea un bioisótero del núcleo de los compuestos de D1. Nada en D1 sugiere o proporciona guía alguna para modificar el MLN4924 para llegar al compuesto I-216.

Además, D1 y D2 solos o combinados fallan en proporcionar alguna enseñanza que motive al experto con habilidad en la materia para escoger cualquier compuesto particular de D2 y

luego modificar dicho compuesto para lograr una potencia similar al MLN4924. Esto muestra que el análisis realizado por el examinador se basa en un conocimiento retrospectivo de la presente solicitud. En ausencia de las enseñanzas de la presente solicitud, así como por la falta de evidencia que demuestre que D1 y D2 contenía la enseñanza que I-35 e I-82 fueran “*compuestos de inicio*” para modificación, **el experto con habilidad en la materia carece de motivación adecuada o expectativas de éxito para incluso intentar modificar los compuestos I-35 o I-82.** Siendo así, se confirma que el análisis efectuado es un análisis retrospectivo, donde el examinador insiste en demostrar que teóricamente era posible modificar los compuestos **I-35 o I-82**, para generar el compuesto I-216 y espera que este tuviera un comportamiento mejorado, al punto que se espera que sea **un inhibidor 2 a 3 veces más potente de NAE que el I-115.**

b. Concesión de la solicitud correspondiente en otros países.

Además de los argumentos presentados anteriormente y a pesar de conocer que cada país es autónomo de tomar sus propias decisiones, el solicitante pone en conocimiento de ese Despacho que unas reivindicaciones con un alcance similar fueron concedidas en los Estados Unidos y se ha emitido la patente US 8.809.356, adjunto a este memorial se presenta copia de la patente en comento.

c. Conclusión

El examinador efectúa una incorrecta interpretación del artículo 18, pues realiza un análisis retrospectivo, ignora diferencias existentes entre el objeto reivindicado y el estado de la técnica, y considera, sin haber dado razón alguna o haber demostrado que existía una motivación en el estado de la técnica, que una persona versada en la materia estaba en la capacidad seleccionar **entre los 153 compuestos mencionados en D1, los compuestos I-35 o I-82.**

Esta serie de errores llevan a que a la fecha ese Despacho niegue la solicitud de patente sin que a la fecha se haya demostrado la secuencia lógica que llevaría a una persona del sector técnico a obtener el compuesto I-216, aquí reivindicado, y que de alguna manera, aún no explicada, era posible predecir que justo la modificación de I-35 o I-82 para obtener I-216 permitiría tener un compuesto 2 o veces más potente que otros compuestos también divulgados en D2, como es el compuesto I-115.

IV. PETICIÓN

Atentamente solicito a su Despacho se sirva **REVOCAR** la Resolución No. 79605 del 30 de septiembre de 2015 y en consecuencia, se proceda a conceder el derecho de patente para la solicitud N°14-52377 a nombre de la sociedad **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

V. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la ciudad de Bogotá D.C.

Del Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,



MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73.583 del C.S. de la J.