

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 12 de noviembre de 2013, con el N° 13-265458-00000-0000, por las sociedades Bioprojet y Sun Pharma Advanced Research Company LTD, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "NUEVOS ÁCIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXILICOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1(S1P1)" que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/056470 del 10 de abril de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 680 del 29 de noviembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15690, notificado por fijación en lista el 30 de diciembre de 2014, 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° 13-265458-00003-0000 del 25 de marzo de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 18 que remplazan 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 18 del radicado No. 13-265458-00003-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

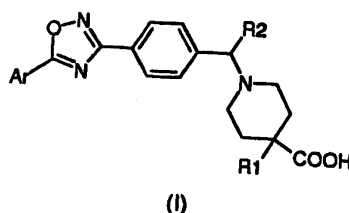
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar compuestos útiles como agonistas de los receptores S1P selectivos para el receptor EDG1. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), métodos para la preparación del mismo y composiciones que lo contienen.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458



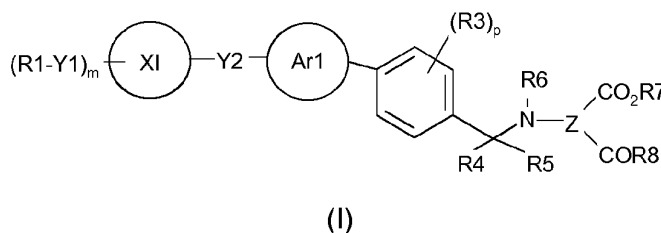
6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de abril de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

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	WO 2008152149	Novel dicarboxylic acid derivatives as S1P1 receptor agonists	18/Diciembre/2008
D2	WO 2003105771	1-((5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)azetidine-3-carboxylates and 1-((5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)pyrrolidine-3-carboxylates as EDG receptor agonists	24/Diciembre/2003
D3	L. Yan et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679–3683	Discovery of 3-arylpropionic acids as potent agonists of sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) with high selectivity against all other known S1P receptor subtypes	15/Julio/2006

El documento D1¹ divulga compuestos di carboxílicos derivados de 1,2,4 oxadiazol de fórmula (I) que poseen actividad como agonistas de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P), así como procesos para prepararlos. (Pág. 2, líneas 19-23).



El documento D2² divulga compuestos agonistas de los receptores S1P1/Edg1 de fórmula (I) que presentan actividad inmunosupresiva (Pág. 5, líneas 1-10).

1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?>

CC=WO&NR=2008152149A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20081218&DB=&&locale=en EP

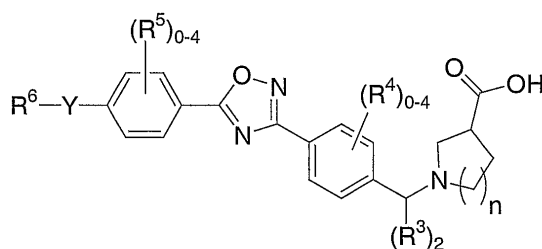
2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03105771A2&KC=A2&FT=D>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

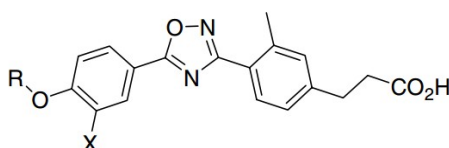
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458



I

El documento D3³ divulga un estudio de relación estructura actividad de compuestos 3-aril propiónico que presentan actividad como agonistas de los receptores S1P₁, estos compuestos corresponden a la fórmula: (Pág. 3681, tabla 2).



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”.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Un compuesto de fórmula (I) caracterizado porque Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ (...)”. (Ver página 9 del radicado N° 13-265458-00003-0000)

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

Tabla 1

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula (I)	Compuestos de fórmula I-A

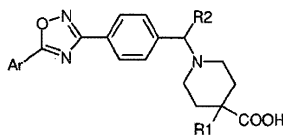
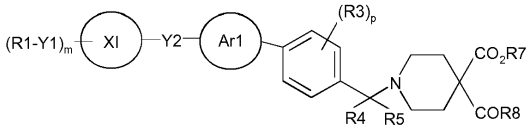
[3http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X06005038](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X06005038)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

Características esenciales	D1
 (I) o uno de sus estereoisómeros o sales del mismo:	 (I-A) Donde Ar1 es 1,2,4 oxazol y X1 es fenilo, (Pág. 12, líneas 6-15)
Ar: es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -O-alquilo C₁₋₆, fenilo.	Fenilo sustituido con R¹ Donde R¹ es -H, halo, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, arilo, arilalquilo, arilarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -N(R₂)₂, y cicloalquilo que opcionalmente comprende una o mas insaturaciones, R1 puede estar sustituido con – halogeno, alquil, oalquilo, cicloalquilo, -CO(O)alquilo, -CO(O)cicloalquilo, -O-COalquilo, -O-COCicloalquilo
R¹ representa -X-(Y)_n dónde -X- se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₁₅, arilo C₆₋₁₄, alquilC₁₋₆fenilo Cada Y se selecciona de: H, OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -O-alquil C₁₋₆fenilo, -O-alquilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆, -O-fenilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, que comprende al menos un heteroátomo escogido entre N, O, S, -O-fenil(O-alquiloC₁₋₆), -O-cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquiloC₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros que comprende al menos un heteroátomo escogido entre N, O, S. n es 1 a 3	-H, -CO₂R⁷ o -COR⁸ Donde -CO₂R⁷ o -COR⁸, pueden ser esteres o amidas de los mismos
R² es H	R⁴-R⁵: -H, metilo, cicloalquilo

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos di carboxílicos derivados de 1,2,4 oxadiazol de formula (I) que poseen actividad como agonistas de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P), particularmente el documento D1 divulga compuestos representados por la formula I-A, donde Ar 1 corresponde a un anillo de 1,2,4 oxazol y X1 es fenilo (Pág. 12, líneas 6-15). El documento D1 también enseña derivados mono carboxílicos de estos compuestos (Pág. 121, Ej. XXVIII-XLIII).

La diferencia entre la solicitud definida en la reivindicación 7 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en la identidad del sustituyente R¹ de la posición 4 del anillo de piperidina. En la solicitud este es un grupo alquilo, alquenilo,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

arilo, -O alquilo, entre otros (ver tabla 1), mientras que en los compuestos divulgados en el documento D1 el segundo sustituyente es un grupo carboxilo, un derivado tipo amida o éster del mismo (Págs. 52-55, 64-66, 86-88, 96, 97, 100, 104, 105, 112, 114, 117, 119, Ej. 1-149) o se encuentra ausente (Pág. 121, Ej. XXVIII-XLIII).

No hay evidencia de que exista un efecto técnico asociado a sustituir un grupo carboxilo (o uno de sus derivados) por un grupo alquilo, alquenilo, arilo, -O alquilo (entre otros). De acuerdo a lo mostrado en la tabla 1b de la página 159 de la descripción, los compuestos reclamados presentan valores de EC₅₀ menores a 10nM; por su parte, los compuestos del documento D1 en donde la posición 4 de la piperidina se encuentra disustituida, es decir los más cercanos a los actualmente reclamados, presentan valores de EC₅₀ para EDG-1 en un rango entre 0.7-6.3nM (Pág. 126, tabla 1, compuestos 15, 22, 25, 62). Si bien la solicitante compara la actividad de los compuestos reclamados con la de los compuestos monosustituidos en posición 4 de la piperidina del documento D1 (Pág. 162), encontrando que estos son menos potentes, no es posible generalizar dicho efecto frente a los compuestos disustituidos en posición 4 de la piperidina del documento D1, los cuales son los compuestos centrales de dicho documento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta solicitud se puede considerar como la necesidad de proporcionar compuestos con actividad como inhibidores de EDG-1 alternativos a los divulgados en el documento D1.

Sin embargo, la sustitución de un grupo -C(=O)- (carbonilo) o de un átomo de H, por un grupo -O-alquilo o arilo puede considerarse como una estrategia conocida para la modificación y el diseño de compuestos con actividad farmacológica. Ejemplos de este tipo de modificaciones se pueden encontrar en documentos como el de Moreira et al⁴ donde se evidencia la relación de bioisosterismo no clásico que motivaría el reemplazo de un grupo carboxilo, amida o éster por un grupo éter, fenilo o haluro. (Pág. 26, tabla 2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, sustituiría uno de los grupos carboxílicos en posición 4 de la piperidina de los compuestos del documento D1, por los grupos ahora solicitados, llegando así a los compuestos reclamados en la reivindicación 1, por lo que la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2-8 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden considerarse inventivas.

Las reivindicaciones 9 – 15 consisten en procesos para la producción de los compuestos de la solicitud, sus características esenciales se comparan a continuación con aquellas encontradas en los documentos D1-D3.

La reivindicación 9 consiste en: *“Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende saponificar un compuesto de fórmula (III)...”* (Ver página 17 del radicado No. 13-265458-00003-00000).

⁴<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638729>

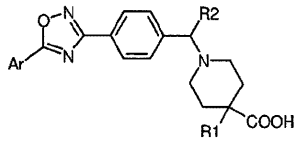
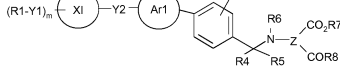
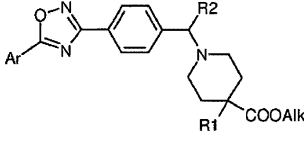
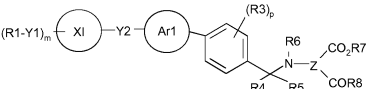
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

Tabla 2

Características esenciales	D1
Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)  (I)	Un proceso para la preparación de un compuesto:  (I) Donde R⁷ es H y R⁸ es OH
Que comprende saponificar un compuesto de fórmula (III)  (III)	Que comprende el paso de saponificar el compuesto correspondiente donde R⁷ y/o R⁸ representan un grupo éster:  (I) (Pág. 145, Reivindicación 22)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano al proceso reclamado en la reivindicación 9 porque divulga la preparación de compuestos de oxadiazol di-arilsustituídos. Uno de los procesos usados para la producción de dichos compuestos, implica la saponificación del éster de ácido piperidinildicarboxílico (Pág. 145, reivindicación 22). El documento D1 también menciona la etapa de sustitución de un grupo -OH bencílico por un grupo saliente, específicamente la sustitución por átomo de cloro y su posterior acople con una amina secundaria (Pág. 55).

La diferencia entre el proceso reclamado en la presente solicitud, definido en la reivindicación 9 y el proceso divulgado en el documento D1, se encuentra en la estructura de los precursores usados. En la solicitud la reacción de saponificación ocurre sobre un grupo piperidil monocarboxílico mientras que en el proceso divulgado por D1 se da sobre un grupo piperidil di-carboxílico (sustituyentes -CO₂R⁷ y -COR⁸).

El efecto técnico obtenido como resultado de las modificaciones estructurales en los precursores usados es la obtención de los ácidos piperidil monocarboxílicos de la presente solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en cómo adaptar el proceso divulgado en D1 para obtener ácidos piperidil monocarboxílicos.

Sin embargo, la persona normalmente versada en la materia comprende que el número de grupos carboxílicos sobre determinado grupo no constituye un impedimento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

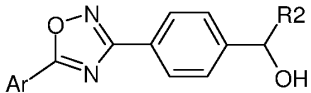
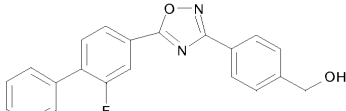
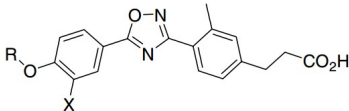
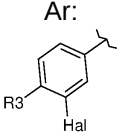
para el uso del proceso de saponificación divulgado en el documento D1.

De manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia usaría el proceso de saponificación divulgado en D1 para obtener los ácidos piperidin monocarboxílicos de acuerdo a lo reclamado, llegando así al proceso de la reivindicación 9 por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 10 - 15 no mencionan características inventivas adicionales tampoco pueden considerarse como inventivas.

La reivindicación 16 consiste en: “Un compuesto de fórmula (VI):” (Ver página 18 del radicado N°. 13-265458-00003-00000).

Tabla 3

Características esenciales		D1	D3
Un compuesto de formula general (VI)  Dónde:		 (Pág. 55, línea 10)	 (Pág. 3681, tabla 2)
R ² : -H, Alquilo		-H	-H
 Ar:	R ³ : Halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo	fenilo	-O-R
	Hal: -Cl	Fluor	-Cl (Compuesto 13e)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos di carboxílicos derivados de 1,2,4 oxadiazol de formula (I) que poseen actividad como agonistas de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P) este documento también divulga métodos de preparación de dichos compuestos e intermediarios de estos procesos de síntesis, particularmente el intermediario 4-[5-(2-fluorobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil metanol en el paso I (Pág. 55, línea 10).

La diferencia entre la solicitud definida en la reivindicación 16 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que el sustituyente “Hal” del anillo “Ar” en los compuestos clamados es un átomo de cloro, mientras que en los compuestos divulgados en D1 es un átomo de flúor.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado al reemplazo del átomo de cloro por

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

un átomo de flúor.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta solicitud se puede considerar como la necesidad de proporcionar intermediarios alternativos a los divulgados en D1 que permitan la síntesis de los compuestos de la presente solicitud.

Sin embargo, la sustitución de átomo de flúor en posición 3 por un átomo de cloro y otros grupos (CF_3 , CN, Br, entre otros) ya está divulgada en el documento D3 (Pág. 3681, tabla 2) que se refiere a compuestos de ácido 3 aril propiónico que actúan como inhibidores de S_1P_1 .

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, sustituiría el átomo de flúor por cloro de acuerdo a lo divulgado en D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 16 de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 17 y 18 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, no existe evidencia de un efecto técnico asociado a la estructura de los compuestos mono carboxílicos reclamados. Si bien la solicitante anexa como soporte la comparación de los valores de $\text{EDG}_1/\text{EC}_{50}$ de algunos compuestos de la actual solicitud con respecto compuestos mono sustituidos del documento D1 (Compuestos XIL, XXVIII, XXXVI, Págs. 20-23 del radicado N°. 13-265458-00003-00000) en la que se observa existe una mejora en la potencia, esto no constituye evidencia alguna de que los compuestos actualmente reclamados presenten ventajas con respecto a los compuestos disustituidos de dicho documento, tal como se había mencionado en el oficio 15690. En este sentido, se invita a la solicitante a verificar los valores de EC_{50} para los compuestos disustituidos en la posición 4 de la piperidina divulgados por D1, que se encuentran en un rango entre 0.7-6.3nM para EDG_1 (Documento D1, Pág. 126, tabla 1, compuestos 15, 22, 25, 62). De esta forma es evidente que no todos los compuestos de la actual solicitud presentan una potencia aumentada con respecto a los compuestos comprendidos en el estado de la técnica (ver por ejemplo el compuesto 65, Pág. 23 del radicado N°. 13-265458-00003-00000), por lo que no puede ser reconocido un efecto técnico inesperado.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “NUEVOS ÁCIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXÍlicos COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1(S_1P_1)”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28746

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-265458

Bioprojet y Sun Pharma Advanced Research Company LTD, advirtiéndoles 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 May 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Ruth Andrea Rodriguez
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez