

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

EI 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 04 de febrero de 2009, con el N° 09-10508-00000-0000, por las sociedades ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CICLOPENTA [D] PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEINA KINASA AKT", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2007/072885 del 05 de julio de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 615 del 20 de abril de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15034, notificado por fijación en lista el 28 de agosto de 2012, 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 visibles a folios 395 a 403 del cuaderno administrativo, 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° 09-10508-00007-0000 del 23 de noviembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 87 (Fls. 418 a 457) que reemplazan 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 87 contenidas en los folios 418 a 457, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

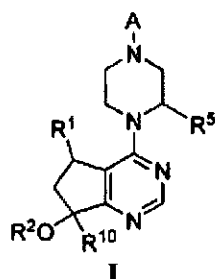
RESOLUCIÓN No: 6084

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en proporcionar alternativas terapéuticas que sean inhibidores de la proteína quinasa del subtipo AKT-1 para el tratamiento del cáncer. Para resolver este problema técnico la solicitud enseña compuestos de fórmula (I) que presentan un radical metoxilo en el anillo de 5 miembros fusionado a la pirimidina y composiciones que los contienen.



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 la cual se invoca prioridad, es decir, el 06 de julio de 2006.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2005051304	"AKT protein kinase inhibitors"	09/Junio/2005

El documento D1¹ se refiere a compuestos de fórmula A-L-CR sus enantiómeros, diastereómeros resueltos y solvatos que presentan actividad como inhibidores de la serina/treonina proteína quinasas (por Ej., AKT y quinasas relacionadas), involucradas en el desarrollo de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer. El documento también divulga

1

=

0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20050609&CC=WO&NR=2005051304A2&KC=A2

Página 2 de 11

Al contestar favor indique el número de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1129732621

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores, y los métodos para prepararlos.

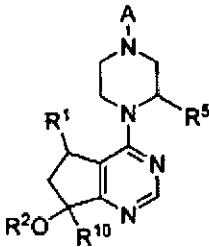
6.3. Nivel Inventivo.

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) ...” (Fl. 418).

La tabla siguiente 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:

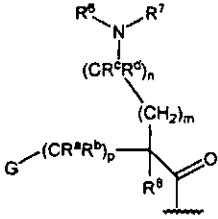
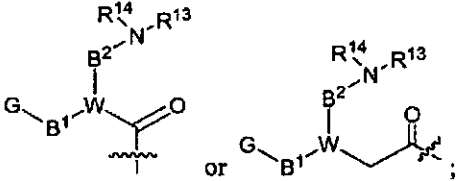
Tabla 1

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula (I): 	A-L-CR I (Pág. 174, líneas 4 y 5)
Donde:	Donde:
A es	A es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084
Por la cual se deniega una patente de invención

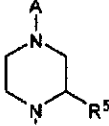
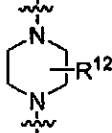
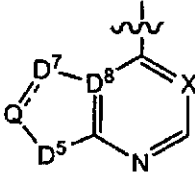
Rad PCT/09-10508

Características esenciales	D1
 (R^a y R^b) son -H o R^a es -H y R^b y R^c junto a los átomos que están unidos forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo (R^c y R^d) son -H o Me G es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o cuatro grupos R^e, o es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno R^e y R^f son -H, OCH₃, (cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂), (cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)_{0,1}, donde V es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, o son W-(CH₂)_{1,2} donde W es fenilo sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, hidroxi (cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 4-6 miembros sustituido, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₆ sustituido o R^e y R^f junto al nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido R^g es -H o -OH R^h es halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S-(alquilo C₁-C₆), CN, OCH₂fenilo, CH₂Ofenilo, NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂-(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH-(alquilo C₁-C₆) o C(O)N-(alquilo C₁-C₆)₂	 W es N o CR¹⁵ y R¹⁵ es -H o alquilo C₁-C₄ B¹ y B² son independientes y están ausentes o pueden ser: alquilenos C₁-C₄, heteroalquilenos C₁-C₄ G es -H, alquilo, arilo o heteroarilo R¹⁴ y R¹³ son de forma independiente -H, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆ o bien junto al átomo de N al que se unen forman un anillo carbocíclico, arilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros. (Pág. 175, líneas 9 y 21 y Pág. 176 líneas 13 y 14)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084
Por la cual se deniega una patente de invención

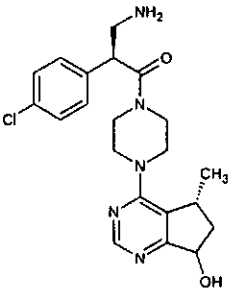
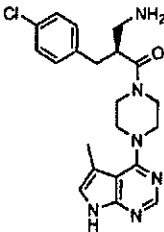
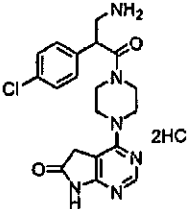
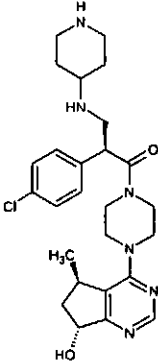
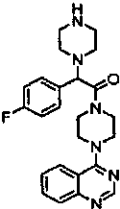
Rad PCT/09-10508

Características esenciales	D1
R^{10} es -H o Me m, n y p son 0 ó 1	
 R^5 es -H, Me, Et	 L es R^{12} es -H, halo, -OH, -CN, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halógeno (Pág.174, línea 22 y Pág.175 líneas 2 a 5)
 R^1 es -H, Me Et R^2 es -H R^{10} es H o Me	 CR es D^5 es CR^5R^{5a} donde R^5 y R^{5a} son cada uno de forma independiente elegidos entre: -H, halógeno, OH, CN, NO_2, metoxi, etoxi, fluorometil o difluorometil. Q es CR^6 donde R^6 es H D^7 es CR^7 donde R^7 es H, -OH, CN, alquilo y amino D^8 es C o N X es N o CR^1 donde R^1 es -H o halógeno (Pág. 178 líneas 4, 11 a 14 y Pág. 179 líneas 6 a 9)
Ej.s específicos (Pág. 55)	
Ej. 5	Ej. 73

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

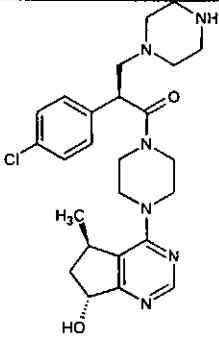
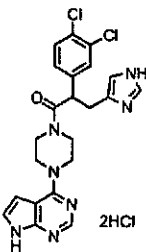
Características esenciales	D1
	 (Pág. 117 líneas 10 a 14) Ej. 76  (Pág. 123 líneas 1 a 5)
Ej. 82	Ej. 13
	 (Págs. 59 y 60 Párr. [00316])
Ej. 130	Ej. 107

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

Características esenciales	D1
	 (Pág. 172 líneas 21 a 24)

Como se señaló anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula A-L-CR tipo: piperazin-pirroló[2,3-d]pirimidinas, piperazin-5H-pirroló[2,3-d]pirimidinas, piperazin-1,3-dihidro-pirrolidin-2-ona[2,3-b]pirimidinas o bien piperazin-quinazolinas, sus enantiómeros, diastereómeros resueltos y solvatos que presentan actividad como inhibidores de la serina/treonina proteína quinasa (por Ej., AKT y quinasas relacionadas) y cuya estructura es bioisóstera de la serie de 7-hidroxi-(ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazinas reclamadas.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en la variación del anillo de cinco miembros de la estructura fusionada, ya que en los compuestos de la solicitud corresponde a un anillo carbocíclico de 5 miembros de tipo ciclopentano sustituido en la posición 7 por hidroxilo (-OH), mientras que en el documento D1 corresponde a un anillo de cinco miembros heterocíclico como: pirrol, 5H-pirrol o 1,3-dihidro-pirrolidin-2-ona o en su defecto a un anillo carbocíclico y aromático pero de seis miembros como fenilo.

El efecto que logra el hecho de incluir el anillo carbocíclico de cinco miembros de tipo ciclopentano, sustituido en posición 7 por hidroxilo (-OH), en la estructura fusionada consiste en que los compuestos presentan mayor afinidad y selectividad al inhibir la actividad de las quinasas AKT del subtipo 1.

En este orden de ideas, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener series alternativas de los compuestos conocidos en el documento D1 para proporcionar compuestos que inhiban de forma selectiva la proliferación celular mediante la inhibición de las quinasas AKT del subtipo 1.

Sin embargo, el documento D1 da a conocer compuestos inhibidores de la proliferación celular inducida por el receptor AKT y las quinasas relacionadas que tienen en su estructura anillos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

de: piperazin-pirrolo[2,3-d]pirimidinas, piperazin-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas o piperazin-1,3-dihidro-pirrolidin-2-ona[2,3-b]pirimidinas, entre otros, que son similares al de ((7-hidroxi-ciclopenta)[d]pirimidin-4-il)piperazina reclamado.

La comparación de Ej.s específicos de la solicitud (Ej.s 5, 82 y 130) frente a los Ej.s del documento D1 (Ej.s 73, 76, 13 y 107), evidencia que el anillo de 7-hidroxi-ciclopentano es bioisótero de: pirrolidina, 5H-pirrolidina o de 1,3-dihidro-pirrolidin-2-ona. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia, incluiría el anillo de 7-hidroxi-ciclopentano en los compuestos que se dan a conocer en el documento D1, esperando con certeza, diseñar una serie alternativa de compuestos inhibidores de proliferación celular como los de la reivindicación 1 de la solicitud.

Lo anterior, considerando que la actividad anticancerígena se debe al núcleo farmacofórico de la molécula y la modificación realizada en la estructura, que consiste en el reemplazo del anillo de cinco miembros y la introducción de un sustituyente tipo -OH en la posición 7 del anillo fusionado, no ocasiona una variación importante en su actividad. Por esta razón, es posible concluir con certeza que la materia reclamada es una derivación del estado de la técnica y por lo tanto, no tiene nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 48 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La solicitante señala que la actividad de los compuestos que presentan un grupo OR2 (-OH) es al menos 50 veces más selectiva para AKT frente al receptor de la proteína quinasa A (PKA) y agrega que la selectividad es importante porque PKA no contribuye a los efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos que si se producen con la inhibición de AKT. Para demostrar sus afirmaciones la solicitante indica que en la descripción de la solicitud se presentan algunos ensayos biológicos en los que se evidencian valores de IC₅₀ menores que 10µM.

La solicitante presenta además dos tablas en las que compara la selectividad de los compuestos reclamados frente a los divulgados en el documento D1 y concluye que la publicación es silenciosa frente a la actividad biológica de los compuestos enseñados. Y agrega que los compuestos divulgados en D1 (Ej. 26) presentan una selectividad significativamente más baja que la de los compuestos reclamados (compuesto 82). Asimismo, asegura que los compuestos de D1 (Ej. 73) presentan preferencia por la inhibición de la quinasa PKA frente a la quinasa AKT.

Tabla 2. Actividad sobre Akt 1 y PKA de los compuestos de la solicitud

Página 8 de 11

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1129732621

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

Compuesto	Actividad Akt1 (IC ₅₀) (nM)	PKA (IC ₅₀) (nM)	Afinidad Akt1
Ej. 5	6,9	3231	468,3X
Ej. 82	11,1	3302,05	297,5X
Ej. 130	19,15	5749,8	300,3X
Ej. 200	11,65	3938,3	338,1X
Ej. 315	8,75	2939,2	335,9X

Tabla 3. Actividad sobre Akt 1 y PKA de los compuestos divulgados en D1

Compuesto	Actividad Akt1 (IC ₅₀) (nM)	PKA (IC ₅₀) (nM)	Afinidad Akt1
Ej. 76	41,25	100,4	2,4X
Ej. 73	1,67	1,55	1,1X (PKA)
Ej. 26	64,4	908,57	14,1X
Ej. 59	8,3	2,8	2,9X (PKA)

Al respecto es oportuno aclarar que la presencia de un anillo de ciclopentano sustituido por – OH en la posición 7 como parte de la estructura fusionada no genera diferencias significativas en cuanto a la actividad de los compuestos de la solicitud frente a los divulgados por el documento D1, dado que el documento D1 también da a conocer, inhibidores selectivos de la quinasa AKT subtipo 1 (Págs. 52 y 53, Párr. [00288] a [00296]). De hecho, al comparar estructuras cercanas como el Ej. 5 de la solicitud frente al Ej. 73 del documento D1 (en los que el grupo amino no se encuentra sustituido por anillo heterocíclico) se encuentra que la IC50 requerida para inhibir la actividad Akt1 en el caso del Ej. 73 del antecedente es menor que la del Ej. 5 de la solicitud (1,67nM frente a 6,9nM) y esto le permite concluir a la persona conocedora en la materia que el hecho de sustituir un anillo de 5-metil-pirrolo[2,3-b]pirimidina por un anillo de 5-metil-7-OH-ciclopenta[d]pirimidina no genera diferencias significativas en la actividad, de hecho tanto el uno como el otro son inhibidores de quinasa Akt-1.

También es importante aclarar que la selectividad a la que hace referencia la solicitante se relaciona con el hecho de que el receptor Akt pertenece a la familia de quinazas AGC,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

conocidas por la capacidad efectora de múltiples factores de crecimiento involucrados en la tumorigénesis y porque inactivan supresores tumorales. De hecho, los receptores AKT (denominada proteína quinasa B o PKB) son constituyentes activos de un gran número de tumores cancerosos y presentan un alto grado de homología con el dominio de la quinasa PKA, que también está involucrada en procesos tumorales.

De esta manera, la regla técnica asociada al diseño de inhibidores Akt parte de la necesidad de obtener compuestos selectivos frente a PKB y no frente a PKA, por tal motivo existen estudios de relación estructura actividad² en los que se evalúa la selectividad de algunos compuestos y se demuestra la manera de optimizar series de inhibidores específicos del sitio alostérico de la quinasa Akt, frente a otros receptores de la familia de quinasas AGC como las de tipo PKA, mediante estrategias de remplazo del farmacóforo de isoquinolina o quinazolina por una estructura de oxi-indol (Ej. 9e) que presenta una concentración IC₅₀ de inhibición de Akt 1 de 3,1nM (Pág. 3426 Gui-Dong Zhu y col).

El estudio de relación estructura actividad demuestra que existe relación de biosistería entre las isoquinolinas y las estructuras de oxi-indol, pirrolidin-2-ona[2,3-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, porque presentan actividad selectiva frente a la quinasa Akt 1. Así las cosas, al estudiar la relación estructura actividad indicada por el estudio *Discovery and SAR of oxindole-pyridine-based protein kinase B/Akt inhibitors for treating cancers*, se corrobora lo indicado en el documento D1 para los Ej.s 73, 76, 13 y 107 estructuralmente cercanos a los compuestos de (7-OH-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina reclamados, en lo que corresponde a la selectividad frente al receptor Akt 1, por lo que se puede concluir con certeza que no existe evidencia de efecto inesperado por el hecho de reemplazar el anillo de pirrol por el anillo de 7-OH-ciclopentano ya que la regla técnica le anticipaba a la persona versada en la materia la manera de sustituir los anillos en el grupo farmacofórico.

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 "CICLOPENTA[D]PIRIMIDINAS HIDROXILADAS Y METOXILADAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA KINASA AKT".

² Gui-Dong Zhu y col. *Discovery and SAR of oxindole-pyridine-based protein kinase B/Akt inhibitors for treating cancers*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16 (2006) 3424-3429. Publicado el 27 de abril de 2006.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6084

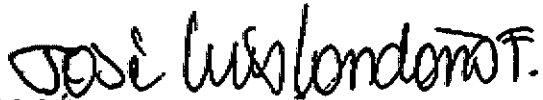
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-10508

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH INC., entregándoles copia de la misma y 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 25 Feb 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNANDEZ

Doctora

ALICIA LLORED A RICAURTE

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓