

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

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 04 de febrero de 2009, con el N° 09-10511-00000-0000, por las sociedades ARRAY BIOPHARMA INC. y GENENTECH INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CICLOPENTA[D]PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA KINASA AKT", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2007/072876 del 05 de julio de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 616 del 20 de mayo de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14597, notificado por fijación en lista el 21 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 446 a 452 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° 09-10511-00008-0000 del 26 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 49 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 49 presentadas bajo el escrito radicado con el N° 09-10511-00008-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

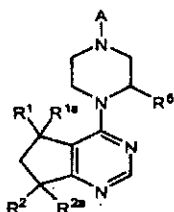
RESOLUCIÓN No: 5117

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

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) y composiciones que los contienen.



(I)

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 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*

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

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20050609&CC=WO&NR=2005051304A2&KC=A2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117
Por la cual se deniega una patente de invención

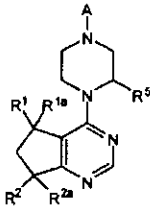
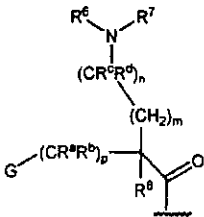
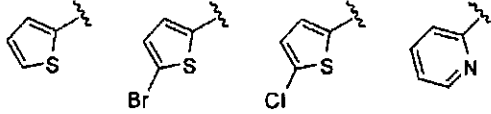
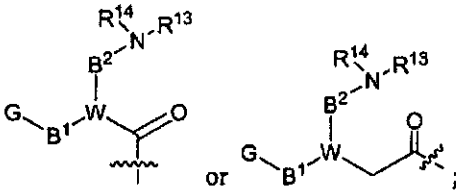
Rad.PCT/09-10511

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) ...”.

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:

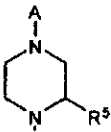
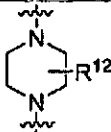
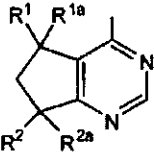
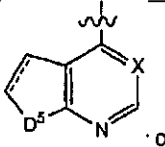
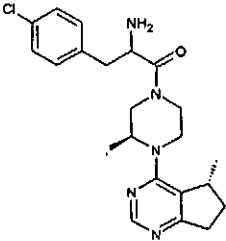
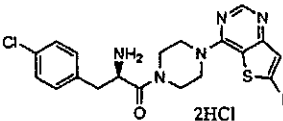
Tabla 1

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula (I): 	$A-L-CR$ I (Pág. 174, líneas 4 y 5)
Donde:	Donde:
A es  (R^a y R^b)_p son –H o R^a es –H y R^b y R⁶ junto a los átomos que están ligados forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (R^a y R^b)_n son –H o Me G es fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 miembros elegido entre: 	A es  W es N o CR¹⁵ y R¹⁵ es –H o alquilo C₁-C₄ B¹ y B² son independientes y están ausentes o pueden ser: alquileo C₁-C₄, heteroalquileo 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117
Por la cual se deniega una patente de invención

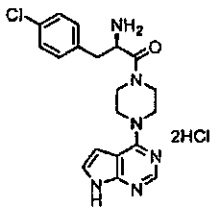
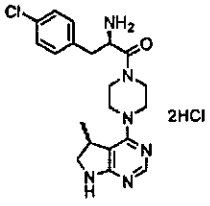
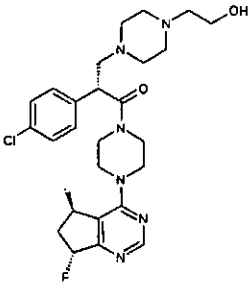
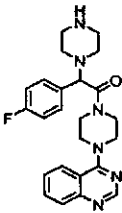
Rad.PCT/09-10511

Características esenciales	D1
R^6 y R^7 son $-H$, (cicloalquilo C3-C6)-(CH_2) o $V-(CH_2)_{0-1}$ donde V es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros. m, n y p son 0 ó 1 R^8 es $-H$, Me o $-OH$	heteroarilo de 4 a 10 miembros. (Pág. 175, líneas 9 y 21 y Pág. 176 líneas 13 y 14)
 R^5 es $-H$, Me, Et, CF_3	 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 y R^{1a} son $-H$, Me Et, $CH=CH_2$ o CH_2-OH R^2 y R^{2a} son $-H$ o F	 CR es D^5 es CR^5R^{5a} donde R^5 y R^{5a} son $-H$ o halógeno X es N o CR^1 donde R^1 es $-H$ o halógeno (Pág. 174, líneas 6 a 20, Pág. 177 línea 21, Pág. 178 líneas 4, 11 a 14 y Pág. 180 reivindicación 3 líneas 6 a 9)
Ej.s específicos (Pág. 36)	
Ej. 2 	Ej. 28  (Pág. 71 líneas 15 y 16)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117
Por la cual se deniega una patente de invención

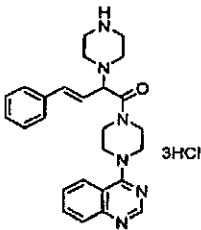
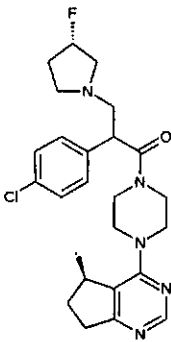
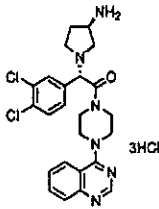
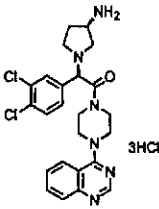
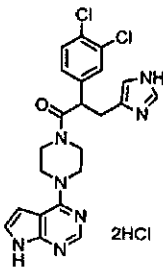
Rad.PCT/09-10511

Características esenciales	D1
	Ej. 70  (Pág. 111 líneas 11 a 14) Ej. 98  (Pág. 158 líneas 8 a 10)
Ej. 104 	Ej. 13  (Págs. 59 y 60 Párr. [00316]) Ej. 62

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

Características esenciales	D1
	 (Pág. 108 líneas 1 a 4)
Ej. 36 	Ej. 102   (Pág. 165 líneas 21 a 24) Ej. 107  (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-quinazolinas, piperazin-pirrolo[2,3-d]pirimidinas, piperazin-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas y piperazin-tieno[3,2-d]pirimidinas sus enantiómeros, diastereómeros resueltos y solvatos que presentan actividad como inhibidores de la serina/treonina proteína quinasas (por Ej., AKT y quinasas relacionadas) y cuya estructura es bioisómera de la serie de (ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazinas reclamadas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D1 consiste en la complejidad del anillo de cinco miembros que se encuentra fusionado a la pirimidina, ya que en los compuestos de la solicitud corresponde a un anillo carbocíclico de 5 átomos tipo ciclopentano, mientras que en el documento D1 corresponde a un anillo de cinco miembros heterocíclico como: pirrol, 5H-pirrol o tiofeno 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 de ciclopentano 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 frente a las quinasas PKA.

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 D1 para proporcionar compuestos que inhiban de forma selectiva la proliferación celular mediante la inhibición de las quinasas AKT del subtipo 1.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D1 da a conocer compuestos inhibidores de proliferación celular que modulan la actividad del receptor AKT y las quinasas relacionadas y que tienen en su estructura anillos de piperazin-quinazolinas, piperazin-pirrol[2,3-d]pirimidinas, piperazin-5H-pirrol[2,3-d]pirimidinas y piperazin-tieno[3,2-d]pirimidinas que son similares al de (ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina reclamado como se evidencia al comparar los compuestos específicos (Ej.s 2, 104 y 36 de la solicitud frente a los Ej.s 28, 70, 98, 13, 62, 102 y 107 del documento D1), es posible concluir con certeza que el anillo de ciclopentano, es bioisómero de 5H-pirrolidina y en consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo de ciclopentano en los compuestos que se dan a conocer en el documento D1, esperando obtener una serie alternativa de compuestos inhibidores de la proliferación celular como los de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada.

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 remplazo del anillo heterocíclico de 5H-pirrolidina por uno carbocíclico de 5 miembros en la estructura fusionada, no ocasiona una variación importante en su actividad, por lo anterior, la serie de compuestos reclamada se deriva a partir 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 reclamados es superior porque presentan mayor selectividad por el receptor AKT que por el receptor PKA y agrega que la concentración IC_{50} requerida para alcanzar el efecto farmacológico en el caso de los compuestos de la invención es menor que 10 μ M. Para demostrar sus afirmaciones la solicitante aporta un cuadro comparativo en el que relaciona la actividad de los compuestos de (ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina frente a algunos de los compuestos más cercanos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

divulgados en el documento D1 que presentan anillos fusionados de quinazolina o pirrolo[2,3-d]pirimidinas:

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

Compuesto	Actividad Akt1 (IC ₅₀) (nM)	PKA (IC ₅₀) (nM)	Afinidad Akt1
Ej. 2	1,6	27,55	17,2X
Ej. 102	46,97	2068,95	44,0X
Ej. 36	12	214,5	17,9X
Ej. 104	15,45	309,75	20,0X
Ej. 51	4	162,5	40,6X

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

Compuesto	Actividad Akt1 (IC ₅₀) (nM)	PKA (IC ₅₀) (nM)	Afinidad Akt1
Ej. 9	35,65	72,16	2,0X
Ej. 26	64,4	908,57	14,1X
Ej. 2	470,04	6254,33	13,3X
Ej. 73	1,67	1,55	1,1X

La solicitante concluye que en general los compuestos divulgados en el documento D1 son menos activos frente a AKT que los de la solicitud, en razón a que los valores de IC₅₀ son superiores. Y afirma que en el documento D1 no existe sugerencia o indicación que lleve a la persona versada en la materia a obtener compuestos de tipo (ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina selectivos frente a Akt, por lo que este hecho se debe considerar evidencia de un efecto inesperado.

Al respecto es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, la presencia de un anillo de ciclopentano como parte de la estructura fusionada no genera diferencias significativas en cuanto a la actividad de los compuestos de la solicitud frente a la reportada para los compuestos 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]).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

De hecho, el análisis de los datos de concentración inhibitoria IC_{50} de la quinasa Akt 1 del Ej. 2 de la solicitud es 1,6nM (Pág. 36 del memorial de respuesta) frente al Ej. 73 divulgado en el documento D1 que es de 1,67nM (Pág. 37 del memorial de respuesta) de lo que se puede deducir con certeza que no presentan variación significativa, lo anterior, en razón a que las estructuras: (ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina y pirrolo[2,3-b]pirimidina, son bioisósteras.

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 quinasas AGC, 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 reemplazo del farmacóforo de isoquinolina o quinazolina³, como el divulgado en el documento D1, por anillos isostéricos como tieno[2,3-c]piridina, tal es el caso del Ej. 9a que presenta una IC_{50} de inhibición de Akt 1 de 5,4nM y este resultado se confirma con un estudio in vitro en el que se evalúa la citotoxicidad por MTT encontrando una concentración IC_{50} de 0,39 μ M sobre la línea celular linfóide pre-B FL5.12-Akt (Pág. 3426 Gui-Dong Zhu y col.). En el estudio se indica que los inhibidores selectivos Akt1 presentan un perfil óptimo porque sensibilizan las células tumorales al estímulo apoptótico e inhiben la fosforilación Akt in vivo. Asimismo, se presenta el reemplazo del anillo de isoquinolina por una estructura de oxi-indol (Ej. 9e) que presenta una concentración IC_{50} de inhibición de Akt 1 de 3,1nM (Pág. 3426 Gui-Dong Zhu y col.).

Así, se comprueba que existe relación de biosistería entre las isoquinolinas y las estructuras de oxi-indol y tieno[2,3-c]piridina, porque presentan actividad selectiva frente a la quinasa Akt 1. Y 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 28, 70, 98, 13, 62, 102 y 107 (estructuralmente cercanos a los compuestos de (ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina reclamados), en lo que corresponde a la selectividad frente al receptor Akt 1. Por lo que se puede asegurar que no existe evidencia de efecto inesperado por el hecho de reemplazar el anillo de 5H-pirrolidina por el anillo de ciclopentano ya que la regla técnica le anticipaba a la persona versada en la

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.

³ Idem 2. Págs. 3425 y 3426. Tabla 1.

Página 9 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5117

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad.PCT/09-10511

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:

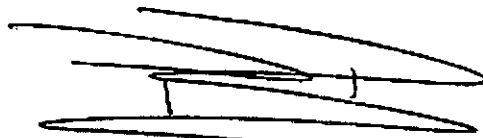
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "CICLOPENTA[D]PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA KINASA AKT".

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 19 Feb 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

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

Página 10 de 10

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1266150729

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