

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

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 08 de octubre de 2013, con el N°. 13-238970-00000-0000, por la sociedad Signal Pharmaceuticals, LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS DE DIAMINOCARBOXAMIDA Y DIAMINOCARBONITRILO, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LAS MISMAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/034349 del 20 de abril de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 682 del 31 de diciembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°. 9259 y notificado por fijación en lista el 05 de agosto 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°. 13-238970-00005-0000 del 29 de octubre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 56 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 56 contenidas en el radicado 13-238970-00005-0000, 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:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar composiciones y métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos del hígado o una condición tratable o prevenible por vía de inhibición de una JNK, para solucionar este problema la solicitud presenta composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de diaminopirimidina.

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 22 de abril 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	WO2010090875	“Derivatives of n2-(3-pyridil or phenyl)-n4-(4-piperidyl)-2,4-pyrimidinediamine useful in the treatment of inflammatory, autoimmune or proliferative diseases”	12/Agosto/2010
D2	WO2009145856	“2, 6-diamino-pyrimidin- 5-yl-carboxamides as syk or jak kinases inhibitors”	03/Diciembre/2009

El documento D1¹ divulga compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa C (PKC) y son por lo tanto útiles para tratar una variedad de enfermedades y trastornos que están mediados a través de la actividad de la PKC. Este documento también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procedimientos para la preparación de estos compuestos y compuestos intermedios útiles en estos procesos (resumen).

El documento D2² divulga compuestos de fórmula I-II y tautómeros farmacéuticamente aceptables, sales o estereoisómeros de los mismos que son inhibidores de Syk y/o JAK quinasa. Este documento también se refiere a intermedios usados en la fabricación de dichos compuestos, la preparación de un compuesto de este tipo, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este tipo, métodos de inhibición de Syk y/o actividad de la quinasa JAK, los métodos de inhibición de la agregación de plaquetas, y métodos para prevenir o tratar un número de condiciones mediadas al menos en parte por Syk y/o actividad de la quinasa JAK, tales como enfermedad

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010090875&KC=&locale=en_EP&FT=E

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009145856&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

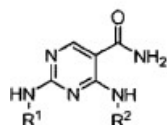
Rad. PCT/13-238970

cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune y trastorno de la proliferación celular, la trombosis, la alergia, el asma, la artritis reumatoide, leucemia, o linfoma de Hodgkin (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, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un compuesto de la*



fórmula (I): (I) *y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros e isotopólogos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: R1 es alquilo...; y R2 es alquilo...."* (Pág. 13 del radicado 13-238970-00005-0000).

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:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos diaminopirimidina divulgados en el documento D1 consiste en que tiene un sustituyente en el grupo amino (R1) que es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo no aromático, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente los sustituyentes mencionados sobre los grupos amino del compuesto diaminopirimidina proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos divulgados en el documento D1.

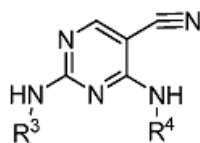
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D1 para proporcionar otro compuesto alternativo inhibidor de la proteína quinasa.

El documento D2 divulga compuestos diaminopirimidina que tienen grupos (arilo o heteroarilo)-(heterociclilo, heterocicilaminosulfonilo o alquilo) en la posición equivalente a R1 de la solicitud. Los compuestos son inhibidores de Syk y/o JAK quinasa, por lo cual son útiles para tratar enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune y trastorno de la proliferación celular, la trombosis, la alergia, el asma, la artritis reumatoide, leucemia, o linfoma de Hodgkin (resumen).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría en el sitio en cuestión (en la posición equivalente a R1) los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo no aromático, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo; dado que estos grupos son bioisómeros³ de los grupos indicados en el documento D2 debido a que hay una gran similitud estructural y en la distribución estérica de las cargas de estos grupos. Además, los compuestos alternativos reivindicados, de la misma manera que los compuestos del estado de la técnica, están también destinados a inhibir proteínas quinasas cuya función es crítica en la progresión y estados carcinogénicos. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 33 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 34 se refiere a: “Un compuesto de la

fórmula (IB):  y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros e

³<http://www.scihub.org/search.html?cx=partner-pub-4875515510538773%3Axbymq-4pje&cof=FORID%3A11&ie=ISO-8859-1&q=cycloalkyl+is+bioisostere+of+aryl&sa=Search&siteurl=www.scihub.org%2Fsearch.html&ref=www.scihub.org%2F&ss=66807j668255737j56>. Dalton Trans., 2007, 4240–4251. The bioinorganic and medicinal chemistry of carboranes: from new drug discovery to molecular imaging and therapy Andrea F. Armstrong and John F. Valliant. DOI: 10.1039/b709843j. Pág. 4243, Col.2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

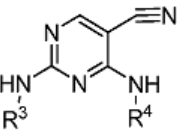
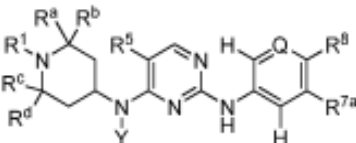
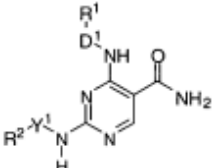
RESOLUCIÓN No:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

isotopólogos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: R3 es alquilo...; y R4 es alquilo....” (Pág. 39 del radicado 13-238970-00005-0000).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 34, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 2		
Características esenciales	D1	D2
Reiv 34		
		
	(reiv 1)	(reiv 1)
R3		Y1-R2
alquilo, cicloalquilo, heterociclilo no aromático, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo	heterociclilo	(arilo o heteroarilo)-(heterociclilo, heterocicilaminosulfonilo o alquilo)
	(reiv 1)	(reiv 1)
R4		D1-R1
alquilo, cicloalquilo o heterociclilo no aromático	heterociclilo no aromático	NH-(alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo)-(H, amino, aminocarbonilo, OH, alcoxi o CN)
	(reiv 1)	(reiv 1)
	R5	
		
	(reiv 1)	(reiv 1)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 34, y los compuestos diaminopirimidina divulgados en el documento D1 consiste en que tiene un sustituyente en el grupo amino (R1) que es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo no aromático, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente los sustituyentes mencionados sobre los grupos amino del compuesto diaminopirimidina proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos divulgados en el documento D1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D1 para proporcionar otro compuesto alternativo inhibidor de la proteína quinasa.

El documento D2 divulga compuestos diaminopirimidina que tienen grupos (arilo o heteroarilo)-(heterociclilo, heterocicilaminosulfonilo o alquilo) en la posición equivalente a R1 de la solicitud. Los compuestos son inhibidores de Syk y/o JAK quinasa, por lo cual son útiles para tratar enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune y trastorno de la proliferación celular, la trombosis, la alergia, el asma, la artritis reumatoide, leucemia, o linfoma de Hodgkin (resumen).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría en el sitio en cuestión (en la posición equivalente a R1) los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo no aromático, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo; dado que estos grupos son bioisómeros⁴ de los grupos indicados en el documento D2 debido a que hay una gran similitud estructural y en la distribución estérica de las cargas de los grupos. Además, los compuestos alternativos reivindicados, de la misma manera que los compuestos del estado de la técnica, están también destinados a inhibir proteínas quinasas cuya función es crítica en la progresión y estados carcinogénicos. De manera que la reivindicación 34 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 35 a 54 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

El método de las reivindicaciones 55 y 56 no tiene nivel inventivo, dado que es obvio que para inhibir una quinasa expresada por una célula se requiere que se ponga en contacto el compuesto inhibidor con la célula, tal como se enseña en los documentos D1 (Párrs. [00388], [00407] y [00737]) y D2 (Párrs. [0023] y [0728] a [0785]).

Contrario al argumento de la solicitante según el cual la reivindicación 1 ha sido restringida a compuestos en los cuales el sustituyente R¹ (en el grupo amino) es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo no aromático, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo no aromático, por lo cual considera que, ahora los compuestos reivindicados son 'completamente' diferentes a los que se enseñan en el documento D1 porque estos últimos tienen un anillo fenilo o piridina en esta misma posición; esta Oficina aclara que las modificaciones realizadas consisten en el intercambio bioisostérico⁵ del anillo fenilo, pirano o piridina de los compuestos del estado de la técnica por un anillo heterociclo saturado en los compuestos de la solicitud.

⁴<http://www.scihub.org/search.html?cx=partner-pub-4875515510538773%3Axby3mq-4pje&cof=FORID%3A11&ie=ISO-8859-1&q=cycloalkyl+is+bioisostere+of+aryl&sa=Search&siteurl=www.scihub.org%2Fsearch.html&ref=www.scihub.org%2F&ss=66807j668255737j56>. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. Nicholas A. Meanwell. dx.doi.org/10.1021/jm1013693 | J. Med. Chem. 2011, 54, 2529–2591. (Párr. 3.12.3.)

⁵<http://www.scihub.org/search.html?cx=partner-pub-4875515510538773%3Axby3mq-4pje&cof=FORID%3A11&ie=ISO-8859-1&q=cycloalkyl+is+bioisostere+of+aryl&sa=Search&siteurl=www.scihub.org%2Fsearch.html&ref=www.scihub.org%2F&ss=66807j668255737j56>. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. Nicholas A. Meanwell. dx.doi.org/10.1021/jm1013693 | J. Med. Chem. 2011, 54, 2529–2591. (Párr. 3.12.3.)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

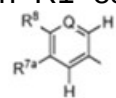
RESOLUCIÓN No:14597

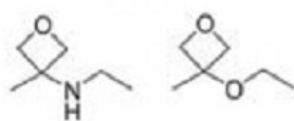
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

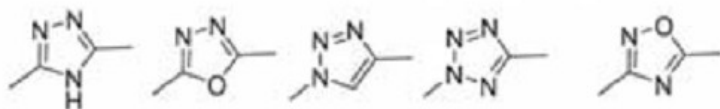
De otro lado, la solicitante señala que el documento D2 menciona que en la posición comentada los compuestos tienen un grupo arilo o heteroarilo. Esta Oficina aclara que los compuestos del documento D2 tienen grupos arilo o heteroarilo pero sustituidos por heterociclilo, heterocicilaminosulfonilo o alquilo, por lo cual los compuestos de la solicitud son activos sobre el mismo receptor que los compuestos del documento D2. De otro lado, se reitera que los grupos arilo y cicloalquilo son bioisósteros⁶.

De otro lado, los sustituyentes de la posición R1 están sugeridos por los que se

enseñan en el documento D1 que tiene el anillo  en esa posición. Esto, dado que la persona versada en la materia tiene claro que anillos heterocíclicos, tales como



, son bioisósteros de anillos heteroarilos tales como



(debido a que los dos tipos de anillos tienen la misma distribución electrónica y por lo tanto se acoplan al mismo tipo de receptor.

La solicitante afirma que los compuestos objeto de la solicitud tienen actividad inhibidora de JNK y los compuestos del documento D1 son inhibidores de la proteína quinasa C, lo cual alejaría a la persona versada de tales enseñanzas. Esta Oficina aclara que justamente porque los compuestos del documento D1 inhiben la proteína quinasa C (PKC) que es una familia de enzimas que interviene en la señalización, control y expresión de los genes del crecimiento y diferenciación celular (documento D1, Párr. [00354]) y además logran una valor IC₅₀ para las isoformas θ ó α de PKC de 1 μ M o menos, tal como 300 nM, tal como 1 nM, tal como 250 nM, menos que 100 nM o aún menos que 10 nM (documento D1, Párr. [00358]), este alto valor de actividad indica a la persona versada la conveniencia de elaborar compuestos estructuralmente similares para inhibir proteínas quinasas, tales como los compuestos de la solicitud.

Además, los compuestos del documento D2 inhiben la actividad de la proteína quinasa JAK9 en un 84 a 100 % (Pág. 220); por lo cual, como en el caso del documento D1, este alto valor de actividad indica a la persona versada la conveniencia de elaborar compuestos estructuralmente similares para inhibir proteínas quinasas, tales como los compuestos de la solicitud.

⁶<http://www.scihub.org/search.html?cx=partner-pub-4875515510538773%3Axby3mq-4pje&cof=FORID%3A11&ie=ISO-8859-1&q=cycloalkyl+is+bioisostere+of+aryl&sa=Search&siteurl=www.scihub.org%2Fsearch.html&ref=www.scihub.org%2F&ss=66807j668255737j56>. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. Nicholas A. Meanwell. dx.doi.org/10.1021/jm1013693 | J. Med. Chem. 2011, 54, 2529–2591. (Párr. 3.12.3.)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

En contraste con la actividad de los compuestos del estado de la técnica, la actividad inhibidora sobre la proteína quinasa JNK1 de los compuestos de la solicitud es más baja, expresada por su $IC_{50} \leq 200$ nM (Pág. 224).

De manera que los compuestos solicitados, de acuerdo con las enseñanzas del estado de la técnica, no tienen nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto denegado se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIONES QUE CONTIENEN DERIVADOS DE DIAMINOPYRIMIDINA PARA TRATAR O PREVENIR TRASTORNOS FIBRÓTICOS DEL HÍGADO POR INHIBICIÓN DE JNK”.

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 “COMPOSICIONES QUE CONTIENEN DERIVADOS DE DIAMINOPYRIMIDINA PARA TRATAR O PREVENIR TRASTORNOS FIBRÓTICOS DEL HÍGADO POR INHIBICIÓN DE JNK”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-238970

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Signal Pharmaceuticals, LLC, 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 31 Mar 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, notificaciones@bc.com.co

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez