

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

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 20 de mayo de 2014, con el N° 14-108123-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Oryzon Genomics, S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/070900 del 22 de octubre de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 696 del 30 de mayo de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 5244, notificado por fijación en lista el 19 de mayo de 2015, 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° 14-108123-00006-0000 del 18 de agosto de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 64 que reemplaza(n) 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 la(s) reivindicación(es) 1 a 64, no cumple(n) 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 proporcionar compuestos de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

(hetero)arilciclopropilamina como inhibidores de LSD1 y por tanto adecuados contra cáncer, una enfermedad neurológica o una infección viral.

Para resolver este problema la solicitud proporciona compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de octubre de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	WO2010084160	"Phenylcyclopropylamine derivatives and their medical use"	29/Julio/2010

El documento D1 ¹ (resumen y ensayos) divulga derivados de fenilciclopropilamina como inhibidores de MAO-B/LSD1 y por tanto adecuados contra cáncer o enfermedades neurodegenerativas.

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

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 tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *"Un compuesto de Fórmula I"* en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pág. 10 (246) del radicado No. 14-108123-00006-0000).

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

¹URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010084160&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA

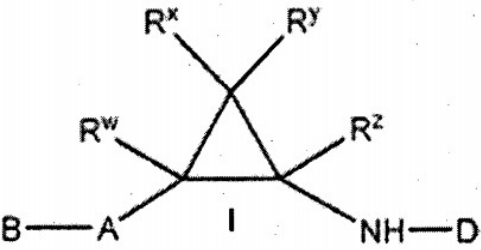
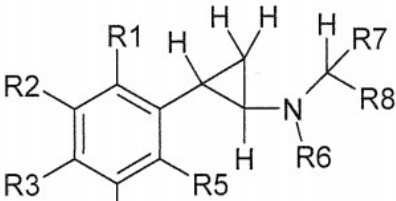
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

Tabla 1

Características esenciales	D1
	 FORMULA 1 (reivindicación 1)
R ^w – R ^z son H	H
A es fenilo	fenilo
B es H	R ¹ – R ⁵ son H
-NH-	-N(R ⁶)- R ⁶ es H
D es un grupo cicloalquilo	No menciona directamente enlazado a N sino lo sugiere en la definición de R ⁷

Como se mencionó anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados de fenilciclopropilamina como inhibidores de MAO-B/LSD1 y por tanto adecuados contra cáncer o enfermedades neurodegenerativas.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en el enlace directo entre el nitrógeno de la amina sustituyente y el cicloalquilo del extremo terminal, mientras que en D1 mínimo hay un enlazador –CH(R⁸)–.

Sin embargo, esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también actúan como inhibidores de MAO-B/LSD1. Cuando se comparan los compuestos de la presente invención con los de D1 para reconocer si existe algún efecto técnico sorprendente o inesperado, se encuentra que los datos de actividad de los compuestos de la presente invención, en el ensayo de inhibición LSD1, reportan valores en IC₅₀ que oscilan entre 12 nM hasta 31070 nM (capítulo descriptivo, pág. 239 – 241, en μM), y para los compuestos de D1, en el mismo ensayo, se encontraron datos de actividad que presentan valores en IC₅₀ de entre 5 nM hasta 4,6 μM (D1: pág.143 – 145). Es decir que observando los rangos reportados y comparándolos, podemos evidenciar que los compuestos de D1 mostraron mejor actividad que los de la presente invención y por tanto dicha diferencia estructural entre los compuestos no evidencia mejoría o efecto técnico sorprendente, como se mencionó anteriormente. En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes o enlazadores de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención simplemente se propone una modificación por inclusión de la fracción $-CH(R^8)-$, pero que como se vio anteriormente, dicha modificación no demostró un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar derivados de (hetero)arilciclopropilamina como inhibidores de LSD1 y por tanto adecuados contra cáncer o una enfermedad neurológica, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos que son estructuralmente equivalentes a los compuestos de la presente invención, los cuales además también son inhibidores de LSD1, en donde se sugiere la presencia de un ciclopropilo terminal sustituyendo la amina que a su vez está sustituyendo el ciclopropilo (anillo principal). Cabe resaltar nuevamente que los compuestos de D1 mostraron mejor actividad que los reclamados en la presente invención.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido modificar los enlazadores entre la amina del grupo principal y el cicloalquilo que la sustituye, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 63 no mencionan alguna característica inventiva adicional, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 64 consiste en “*Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende...*” (ver pág. 25 (261) del radicado No. 14-108123-00006-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

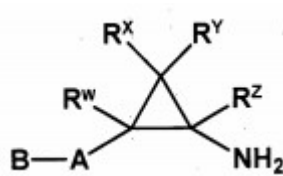
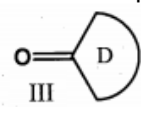
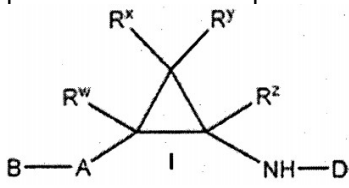
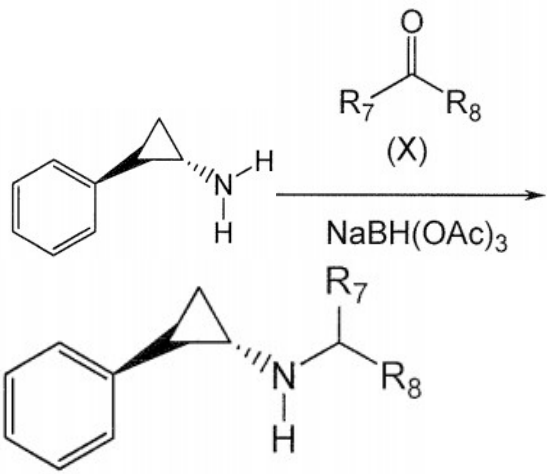
² **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

Características esenciales	D1
a) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II  con un compuesto de la fórmula III  para obtener un compuesto de la fórmula  En presencia de un agente reductor, seguido por la eliminación de cualquier grupo protector que puede estar presente	Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:  (XI) (pág. 103, esquema 3)

El documento D1 (resumen) es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 64, ya que divulga derivados de fenilciclopropilamina como inhibidores de MAO-B/LSD1 y por tanto adecuados contra cáncer o enfermedades neurodegenerativas. Además enseña el proceso para la preparación de los mismos compuestos (pág. 103, esquema 3).

La diferencia entre el proceso de la invención y el que se divulga en D1 consiste en que el extremo terminal presenta un anillo ciclopropilo, mientras que en D1 en la misma reacción se presenta un extremo alquilo sustituido.

Sin embargo, esta diferencia en las reacciones no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso de la presente invención ya que dichas modificaciones en los reactivos de partida depende de factores relacionados principalmente con el compuesto que se pretende obtener. De esta manera, no existe evidencia de que el proceso reivindicado sea mejor que el proceso que ya se revela en D1, teniendo en cuenta que en esencia lo que se reclaman es una sustitución nucleofílica en donde un grupo nucleófilo (rico en electrones), reemplaza en una posición electrófila (carente en electrones) para realizar la reacción de sustitución. No existe en el capítulo descriptivo absolutamente ninguna evidencia de algún efecto técnico sorprendente o superior del proceso reclamado en la presente invención.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar y mejorar los procesos para la preparación de compuestos inhibidores de LSD1, por modificación de sus fracciones electrofílicas o nucleofílicas, alternativos a los ya

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

revelados en el arte previo?

El documento D1 realiza claras sugerencias para llegar a los procesos de la presente invención y particularmente revela este tipo de reacciones, en donde el extremo terminal de amina reacciona con la fracción del derivado cetónico, para formar compuestos análogos a los aquí reivindicados. Considérense las similitudes estructurales.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los procesos de preparación de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en síntesis orgánica, habría podido modificar los sustituyentes que acompañan a los grupos nucleofílicos o electrofílicos, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 64 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 14-108123-00006-0000, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo, ya que existen claras diferencias estructurales en relación con el documento del estado del arte D1 y particularmente señala que a pesar de que existen similitudes entre los compuestos revelados tanto en D1 como en la presente invención, también se evidencian diferencias estructurales significativas entre los compuestos derivados de fórmula I de la nueva reivindicación 1 y el estado del arte, tales como el enlace directo entre D (cicloalquilo) y el átomo de nitrógeno de la ciclopropilamina y además en que en D1 R⁷ es preferiblemente H o alquilo y no cicloalquilo y mucho menos sustituido dicho cicloalquilo. Además señala que el documento D1 no brinda ninguna sugerencia acerca de que estas modificaciones deban realizarse con el fin de llegar a obtener compuestos más adecuados y concluye que por lo tanto la persona versada en la materia no estaría motivada para hacer las modificaciones moleculares necesarias.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar, en primer lugar, que al revisar las diferencias estructurales de la presente invención, tal como se encuentran reclamadas, frente al documento del estado del arte, se puede evidenciar que en R⁷ sí se sugiere la presencia de un sustituyente cicloalquilo contrario a lo afirmado por la solicitante (D1: ver reivindicación 1). De esta manera, lo único que diferencia la presente invención del estado del arte D1 es el alquilo – CH(R⁸)- intermedio entre tal -NH y el cicloalquilo en mención. Lo que no se puede observar es que dicho alquilo intermedio confiera algún efecto técnico inesperado o sorprendente porque, tal como se mencionó anteriormente y también en el examen de fondo, los datos de actividad de los compuestos de la presente invención, en el ensayo de inhibición LSD1, reportan valores en IC₅₀ que oscilan entre 12 nM hasta 31070 nM (capítulo descriptivo, pág. 239 – 241, en µM), y para los compuestos de D1, en el mismo ensayo, se encontraron datos de actividad que presentan valores en IC₅₀ de entre 5 nM hasta 4,6 µM (D1: pág.143 – 145). Por lo tanto, no se pueden observar cuáles son las propiedades fisicoquímicas y en el ambiente electroquímico de las moléculas, que menciona la solicitante, que se mejoran y que están indiscutiblemente relacionadas con una mayor actividad frente a lo ya anticipado en el arte previo y por lo tanto dicho requisito de nivel inventivo no encuentra sustento ni en la descripción, ni en lo mencionado en la respuesta al examen de fondo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64535

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-108123

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 “COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Oryzon Genomics, S.A., advirtiéndole(s) 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 17 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez