

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 17 de julio de 2017, con el N° NC2017/0007121, por AKARNA THERAPEUTICS LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPUESTOS BICÍCLICOS FUSIONADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2015/002549 del 21 de diciembre de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 809 el 31 de octubre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9024, notificado el día 29 de agosto de 2019, se requirió al 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0007121 el 07 de enero del 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 77 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último 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 en el presente caso las reivindicaciones 1 a 77 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0007121 el 07 de enero de 2020, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar agentes moduladores de la actividad del receptor farnesoide X (FXR) para el tratamiento de enfermedades colestáticas, enfermedad de hígado graso no alcohólico y enfermedad inflamatoria.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos bicíclicos del tetrahidropirrolo [2,3-d] diazepina derivados de las fórmulas (I), (Ia-Ij), (IIa-IIj), (III), (IV).

6.2 Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de diciembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2005/009387	“Azepine derivatives as pharmaceutical agents”	3 de febrero de 2005
D2	WO2007/070796	“Azepinoindole derivatives as pharmaceutical agents”	21 de junio de 2007

El documento D1¹ divulga compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad del receptor de farnesoide X (resumen).

El documento D2² enseña compuestos derivados de azepinoindol que exhiben afinidad por el receptor farnesoide X (resumen).

6.3 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 de fórmula (I), (Ia-Ij),(IIa-IIj) (III), (IV) reclamados en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que las reivindicaciones están referidas a: *“compuestos que tienen formula(…)”* (Radicado N° NC2017/0007121 el 07 de enero de 2020).

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005009387A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050203&DB=&locale=en_EP#

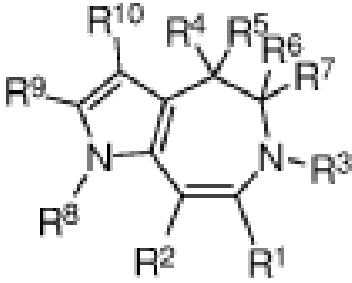
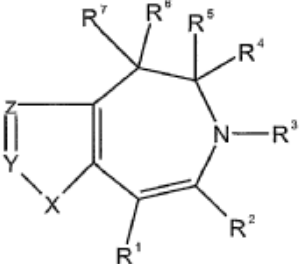
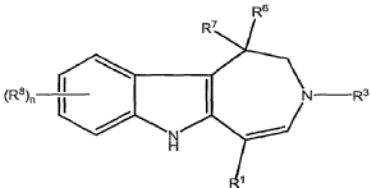
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007070796A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070621&DB=&locale=en_EP#

Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

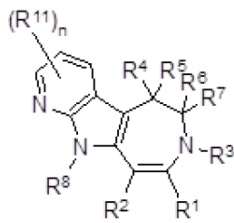
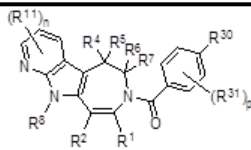
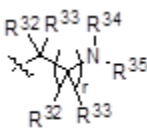
La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto que tiene la Fórmula (I) 	Un compuesto de fórmula:  X es NR ⁹ Z es CR ³¹ . Y es CR ³⁰ (Reivindicación 1)	Un compuesto de fórmula:  (Reivindicación 1)
R¹	R²	
Hidrógeno.	Hidrógeno	Hidrógeno
R²	R¹	R¹
-C(O)OR ²⁵	-C(O)OR ¹⁴	-C(O)OR ¹¹
-C(O)N(R ²⁵)R ²⁶ ,	-C(O)N(R ¹⁵)R ¹⁶	
R²⁵ y R²⁶	R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶	R¹¹
Hidrógeno,	Hidrógeno,	Hidrógeno,
Alquilo C ₁ -C ₆ ,	Alquilo,	Alquilo,
R³	R³	R³
-C(O)R ²⁰	-C(O)R ¹⁰	-COR ⁹ ,
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
R²⁰	R¹⁰	R⁹
Hidrógeno,	Hidrógeno,	
Alquilo C ₁ -C ₆ ,	Alquilo	Alquilo
Ciclo Alquilo C ₃ -C ₈	Ciclo Alquilo	Ciclo Alquilo
arilo,	Arilo	Arilo
R⁴ y R⁵	R⁶ y R⁷	R⁶ y R⁷
Hidrógeno	Hidrógeno	
Halógeno	Halógeno	
Alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	Alquilo
Alquenilo C ₂ -C ₆	Alquenilo	
Alquinilo C ₂ -C ₆	Alquinil	
o R⁴ y R⁵ junto con los átomos de carbono a los que están unidos	R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos	
Cicloalquilo C ₃ -C ₆	Cicloalquilo	
Heterociclo Alquilo C ₂ -C ₇	Heterociclo Alquilo	
R⁶	R⁴	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
R⁷	R⁵	
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno.
R⁸	R⁹	

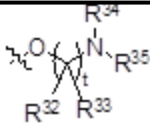
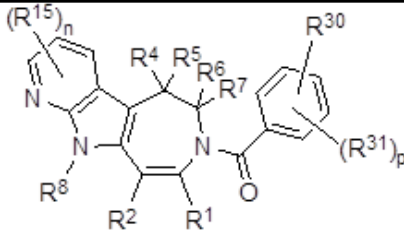
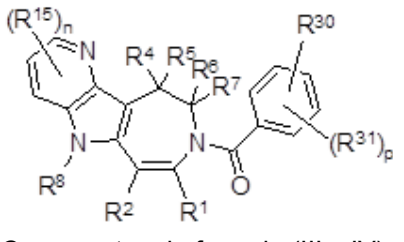
Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
Alquilo C ₁ -C ₆	Alquilo	
-(Alquilenos C ₁ -C ₂)-(arilo)		
R⁹ y R¹⁰ junto con los átomos de carbono a los que están unidos	R³⁰ y R³¹ junto con los átomos a los que están unidos	
Heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno	Heteroarilo	Fenilo
 Compuestos de formula (I)		
R¹¹ n es 0, 1, 2 o 3.	Q¹ Cada R ¹ - ²⁴ y R ³¹ -R ³⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q ¹	R⁸ n es 0-4
Halógeno	Halógeno	Halógeno
-CN,	-CN,	
Amino,		
Alquilamino,		
Alquilo C1-C6,	Alquilo	Alquilo
Haloalquilo C1-C6,	Haloalquilo	Haloalquilo
alcoxi C1-C6,		
haloalcoxi C1-C6,		
Cicloalquilo C3-C8,	Cicloalquilo	Cicloalquilo
Heterocicloalquilo C2-C9,	Heterocicloalquilo	Heterocicloalquilo
Arilo,	Arilo	Arilo
Heteroarilo	Heteroarilo	Heteroarilo
-C(O)OR ¹² ,	-C(O)OR ⁷¹	-C(O)OR ¹¹
-C(O)N(R ¹³)R ¹⁴		-C(O)N(R ¹⁵)R ¹⁶
R¹²	R⁷¹	R¹¹
Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
Alquilo C1-C6;	Alquilo	Alquilo
 Compuestos de formula (II)		
R³⁰ 	Q¹ Cada R ¹ - ²⁴ y R ³¹ -R ³⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q ¹	Q¹ Cada R ¹ - ²⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q ¹

Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

 halógeno	halógeno	halógeno
R³¹	Q¹ Cada R ¹ -R ²⁴ y R ³¹ -R ³⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q1	Q¹ Cada R ¹ -R ²⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q1
halógeno,	halógeno	halógeno
-OH,		-OH
-CN,	-CN,	-CN,
-NO2,	-NO2	-NO2
-NH2,		-NH2,
Alquilo C1-C6	Alquilo	Alquilo
Alcoxi C1-C6		
Alquilamina C1-C6		Alquilamina
Cicloalquilo C3-C8	Cicloalquilo	Cicloalquilo
Heterocicloalquilo C2-C9	Heterocicloalquilo	Heterocicloalquilo
Arilo	Arilo	Arilo
Heteroarilo;	Heteroarilo	Heteroarilo
  Compuestos de formula (III y IV)		
R¹⁵ n = (0,1 y 2)	Q¹ Cada R ¹ -R ²⁴ y R ³¹ -R ³⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q1	Q¹ Cada R ¹ -R ²⁶ cuando esta sustituido, esta sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Q1
halógeno,	halógeno,	halógeno,
-OH,	-OH,	-OH
-CN,	-CN,	-CN,
-NO2,	-NO2,	-NO2
-NH2,		-NH2,
Alquilo C1-C6	Alquilo	Alquilo
Alcoxi		
Alquilamina C1-C6		Alquilamina

Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

Cicloalquilo C3-C8	Cicloalquilo	Cicloalquilo
Heterocicloalquilo C2-C9	Heterocicloalquilo	Heterocicloalquilo
Heteroarilo,	Heteroarilo	Heteroarilo
-C(O)OR ¹² ,		
-C(O)N(R ¹³)R ¹⁴ ,		
-OC(O)OR ¹² ,	-OC(O)OR ⁷¹	
-OC(O)N(R ¹³)R ¹⁴ ,		
-N(R ¹³)C(O)OR ¹²		
-N(R ¹³)C(O)N(R ¹³)R ¹⁴ ;		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de azepina los cuales son activos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de farnesoide X (Pág. 2, líneas 22 a 33). Adicionalmente, este documento enseña ejemplos específicos donde el anillo de azepina se encuentra sustituido por un grupo –C(O) fenil a su vez sustituido por un halógeno (Ej. 5, 6, 7, 10, 11). Por otro lado, D1 enseña que el anillo de pirrol puede estar fusionado por un anillo heteroarilo a través de los radicales R³⁰ y R³¹ (Reiv. 1), mientras que en D2 esta fusionado con un fenilo. Además en el ensayo de transfección algunos de los compuestos evaluados en D1 presentaron un EC₅₀ menor a 0,1 µM con una eficacia mayor al 100% (Pág. 104 y 105).

La diferencia entre la invención, definida en la solicitud y los compuestos divulgados en D1 consiste en que en la solicitud R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo de 6 miembros que contiene uno o dos nitrógenos, mientras que en D1, R³⁰ y R³¹ no se desarrolla un compuesto específico

El efecto que logra el incluir uno o dos nitrógenos en el anillo arilico formado por R⁹ y R¹⁰ consiste en proveer agentes derivados de azepina los cuales son activos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de farnesoide X, y que presentan EC₅₀<1 µM en el ensayo de transactivación (transfección de células) de agonistas de FXR (Tabla 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos derivados de azepinoindol conocidos en D1 para obtener agentes alternativos moduladores del receptor farnesoide X?

Sin embargo, la unión de R⁹ y R¹⁰ para formar un heteroarilo ya se había sugerido en el documento D1 como se demuestra en la tabla 1, D2 también divulga que el fenil puede estar sustituido por un radical Q¹ que comprende sustituyentes seleccionados por la solicitante en R³⁰ y R³¹ (Pág. 74, figura 1c, Párr. [0343]). Los compuestos del documento D2 exhibieron actividad agonista a FXR con un EC₅₀ menor a 250 nM y una eficacia mayor al 100% para la mayoría de los compuestos ensayados (Párr. [0849 y 0851]). De manera específica los compuestos 7, 62, 66, 72, 73, 77, 79, 86, 136 y 147 que poseen un anillo aromático fusionado al pirrol presentan una actividad con valores de EC₅₀ entre 0.001-0.1 µM, valores correspondientes al mismo orden de magnitud que los compuestos con mayor actividad de la presente solicitud EC₅₀<1 µM (Tabla 1).

Resolución N° 9060

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar un anillo aromático unido al pirrol, como enseña el documento D2 y a partir de las enseñanzas divulgadas en el documento D1 para sustituir el anillo aromático por un anillo heteroarilo y así llegar al objeto de la reivindicación de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 1-77 carecen de nivel inventivo porque el documento D1 en la reivindicación 1 divulga compuestos derivados de azepina que poseen las características nombradas por el solicitante como se puede observar en la tabla 1.

6.4 Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que *“(los datos de la Tabla 1 de la presente solicitud sugieren fuertemente que el anillo de piridina es responsable del aumento de la potencia y la eficacia, ya que es esta diferencia la que muestra resultados superiores. Un experto en la materia no tendría motivación basada en las enseñanzas combinadas de D1 y D2 para modificar las estructuras de cualquiera de las referencias citadas para llegar a los compuestos de la presente invención)”*.

Es oportuno aclarar que contrario a lo afirmado por el solicitante, que la combinación de los documentos D1 y D2 si permiten a la persona normalmente versada en la materia obtener de manera obvia el objeto de la solicitud, teniendo en cuenta que los valores de actividad de los compuestos de la solicitud sobre el receptor farnesoide no son mejores con respecto a los valores de actividad divulgados en el documento D1 como en el documento D2, luego, la inclusión de un Nitrógeno en el anillo adyacente al grupo pirroloazepina no representa ningún salto cualitativo, sino que corresponde a compuestos alternativos a los divulgado en el estado de la técnica

En referencia al argumento del solicitante, según el cual *“Además, cada una de las fórmulas independientes (IIa)-(IIj) se ha modificado para limitar la definición de R⁶ y R⁷ como Hidrógeno, lo cual incorpora la materia de la reivindicación 52, que no está sujeto al rechazo del nivel inventivo. Por lo tanto, la objeción al nivel inventivo ya no es aplicable.”*

Se aclara que a pesar de la restricción propuesta por el solicitante, los sustituyentes R⁶ y R⁷ de la presente solicitud se encuentran divulgados en el documento D1 respectivamente como R⁴ y R⁵ (que representan hidrogeno) mientras que en documento D2 aparecen como como hidrógenos pertenecientes a la estructura, por lo tanto a pesar de las limitaciones propuestas por el solicitante, la materia reivindicada todavía se encuentran comprendida dentro del alcance del estado de la técnica.

El solicitante afirma que *“las reivindicaciones 22-31 requieren que la sustitución de R³⁰ esté en la posición para (ver flecha), que ni D1 ni D2 enseñan o sugieren”*

Es oportuno aclarar que contrario a lo afirmado por el solicitante, el sustituyente R³⁰ en posición *“para”* que puede corresponder a halógeno, se encuentran divulgado en el documento D1 y D2 como Q¹, específicamente D1 enseña que la sustitución en *“para”*

Resolución N° **9060**

Ref. Expediente N° NC2017/0007121

(Pág.102; ejemplos 14 y 15) es un halógeno, específicamente flúor. Por lo tanto la materia reivindicada se encuentra comprendida dentro del alcance del estado de la técnica.

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

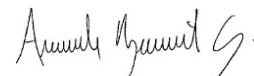
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “AGONISTAS DEL RECEPTOR DE FARNESOIDE-X DERIVADOS DE 6, 8, 12 - TRIAZATRICICLO [7.5.0.02, 7] TETRADECA - 1(9), 2,4, 6, 10- PENTAENO – 10 - CARBOXAMIDA O 6, 8, 12 – TRIAZATRICICLO [7.5.0.02, 7] TETRADECA-1(9), 2, 4, 6, 10 PENTAENO – 10 - CARBOXILATO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a AKARNA THERAPEUTICS LTD., 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 28 de febrero de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.02.28
23:03:48 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

