

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

Señores
THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DE IMIDAZO-PIPERIDINA FUSIONADA COMO INHIBIDORES DE JAK”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/030148

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de abril de 2018.

PRIORIDAD: 1/05/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/492,574

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

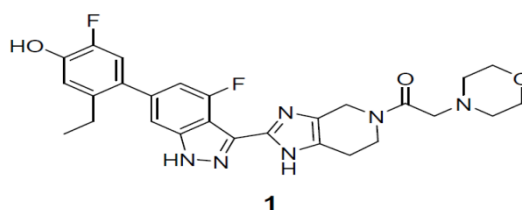
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 31 de octubre de 2019 bajo el número NC2019/0012299, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de suministrar un compuesto inhibidor químico con actividad contra todos los miembros de la familia JAK (Janus quinasa) para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas, de la piel y respiratorias.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona el compuesto 1-(2-(6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo [4,5-c]piridin-5-il)-2-morfolinetan-1-ona de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un procedimiento para prepararlo, formas cristalinas, un método para su obtención y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 31 de octubre de 2019.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "1-(2-(6-(2-ETIL-5-FLUORO-4-HIDROXIFENIL)-4-FLUORO-1H-INDAZOL-3-IL)-1,4,6,7-TETRAHIDRO-5H-IMIDAZO[4,5-C] PIRIDIN-5-IL)-2-MORFOLINETAN-1-ONA COMO INHIBIDOR DE JAK, MÉTODO PARA SU PREPARACION Y FORMAS CRISTALINAS".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, porque repiten materia de forma innecesaria, ya que ambas se refieren al compuesto de Fórmula 1. Se sugiere incluir en una sola reivindicación todas las características técnicas esenciales del compuesto.

Las reivindicaciones 3 a 15 no son claras, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones (Reivindicaciones 3 a 9 y 10 a 15). De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación de cada forma cristalina incluya todas sus características esenciales.

Se le recuerda al solicitante que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con los datos del método DSC. Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo al soporte presente en la descripción.

Las reivindicaciones 5 y 11 mencionan que *"el patrón de difracción de rayos X de polvo se caracteriza además por presentar dos o más picos de difracción adicionales..."*, con lo cual no queda claro cómo es finalmente el PDRX de la forma cristalina. Se sugiere definir de manera clara y concisa los valores de los picos del PDRX.

Los términos: *"sustancialmente"* (Reivindicación 6, 9, 12, 15), *"opcionalmente"* (Reivindicación 20) precediendo una característica no son limitativos, porque hacen

Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar los términos.

Las reivindicaciones 6, 9, 12 y 15 hacen referencia a la descripción, según la expresión “(...) que se muestra en la Figura (...)”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción y adicionar todas las características que considere necesarias el solicitante en cada una de las reivindicaciones mencionadas, teniendo en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas.

Las reivindicaciones 17 y 18 indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlas.

La reivindicación 22 no es concisa porque las definiciones de “solvente aprótico polar”, “solvente polar miscible en agua” comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de mayo de 2017, 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO/2013/014567	“Indazoles”	31 de enero de 2013
D2	US/2009/203690	“5-Substituted Indazoles As Kinase Inhibitors”	13 de agosto de 2009
D3	Brittain H. G., segunda edición, Informa Healthcare	“Polymorphism in pharmaceutical solids”	2009

D1¹ divulga derivados de 6-fenil-1H-indazol que son inhibidores de Janus quinasa (JAK) útiles para el tratamiento de afecciones alérgicas y respiratorias, particularmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Pág. 1, Párr. 001).

D2² divulga compuestos que contienen indazol sustituido, métodos para preparar los compuestos, composiciones que contienen los compuestos que son útiles para inhibir quinasas tales como glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), Rho quinasa (ROCK), Janus quinasas (JAK), Cdc7, AKT, PAK4, PLK, CK2, KDR, MK2, JNK1, aurora, pim 1 y nek 2 (Párr. 0002).

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2013014567A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130131&DB=&locale=en_EP

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090813&CC=US&NR=2009203690A1&KC=A1

Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

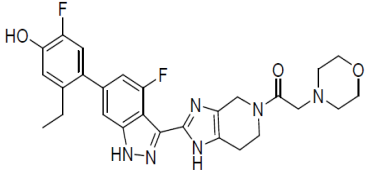
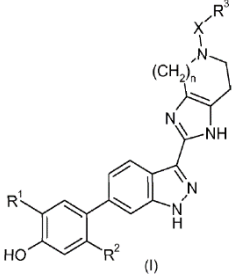
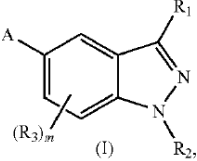
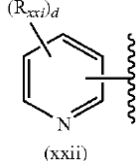
D3³ divulga la propiedad que tienen los compuestos farmacéuticos de encontrarse en formas cristalinas que pueden ser aisladas y como la existencia de diversas estructuras cristalinas de los polimorfos de una sustancia hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas producto de las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de sus celdas unitarias (Pág. 1-3, Tabla 2), también se refiere a métodos de preparación (Pág. 76-139) y métodos de caracterización de los polimorfos (Pág. 318-430).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2019/0012299 del 31 de octubre de 2019) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (...) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto 	Compuesto 	Compuesto 
	R ¹ = Halógeno; R ² = Alqui-C ₁ -C ₆ ; n=1, X = CO R ³ = Het ¹ sustituido con Y-R ⁴ , Het ¹ : (i) heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N o (ii) heterociclo aromático de 5 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N. (Reivindicación 1)	A: se selecciona entre otros de:  R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = Halógeno, m=0 (Reivindicación 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un halógeno; R² es alquil-C₁₋₆;

³Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición.
Página 4 de 14



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

n es 1, X es CO, R³ es Het¹ sustituido con Y-R⁴, Het¹ es (i) heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N o (ii) un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de Janus quinasa (JAK) y útiles para el tratamiento de afecciones alérgicas y respiratorias, particularmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Pág. 1, Párr. 001).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1, consiste en que el grupo morfolino está unido por un -CH₂- al carbonilo y en el flúor como sustituyente en el anillo indazol.

No se observa un efecto técnico asociado a que el grupo morfolino este unido por un -CH₂- al carbonilo. El efecto que se logra al incluir flúor como sustituyente en el anillo indazol es una mayor selectividad como inhibidor JAK.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto divulgado en D1 para proporcionar un producto con mayor selectividad como inhibidor JAK?

Sin embargo, incluir flúor como sustituyente en el anillo indazol para obtener una mayor selectividad como inhibidor JAK ya se encuentra divulgado en D2 que se refiere a compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que A es un anillo de piridina (xxii) sustituido (R_{xxi})_d, entre otros grupos y R₁ es hidrógeno, R₂ es hidrógeno, R₃ es un halógeno y m es 0 (Reivindicación 1). Los compuestos son útiles para inhibir quinasas tales como glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), Rho quinasa (ROCK), Janus quinasas (JAK), Cdc7, AKT, PAK4, PLK, CK2, KDR, MK2, JNK1, aurora, pim 1 y nek 2 (Párr. 0002). Los compuestos son selectivos hacia una o más quinasas y pueden ser útiles para la inhibición selectiva de tales quinasas (Párr. 0052). Los compuestos de fórmula (I) exhibieron inhibición de JAK2 humano recombinante marcado con His6 con una selectividad de más de 10 veces frente a un panel de 50 dianas de quinasa (Párr. 1162). Asimismo, es necesario tener en cuenta que incluir el -CH₂- que une el carbonilo con el morfolino es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio ya que son sustituyentes estructuralmente similares a los sugeridos en D1 por ser isómeros⁴ y no se observa un efecto sorprendente asociado a incluirlo dentro de la estructura del compuesto.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir flúor como sustituyente en el anillo indazol de D2 en el producto de D1, junto con modificaciones rutinarias para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

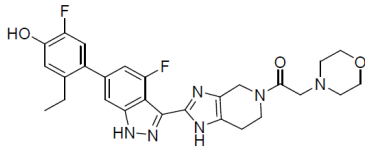
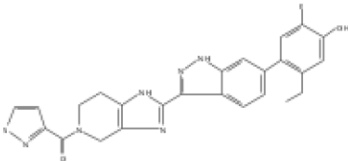
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 3 (NC2019/0012299 del 31 de octubre de 2019) refiere a: “Una forma cristalina del compuesto de la fórmula: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

⁴Patani, G. A., y LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. Chemical reviews, 96(8), 3147-3176. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

Características esenciales	D1	D3
Forma cristalina de: 	Forma cristalina de:  (Ejemplo 3)	Formas cristalinas de productos farmacéuticos, su utilidad, ventajas y la formación de las mismas. (Pág. 76-130, 185-226)
Patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 10,61 ± 0,20, 11,84 ± 0,20, 14,94 ± 0,20, 18,26 ± 0,20 y 19,06 ± 0,20	—	Diferentes estructuras cristalinas. Se detectan mediante DSC, difracción de rayos X en polvo. (Pág. 318 - 342)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga la forma cristalina del compuesto 2-[6-(2-Etil-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-isotiazol-3-il-metanona (Pág. 41, 42, Ejemplo 3). D1 también menciona que los compuestos de formula (I) pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde completamente amorfos hasta completamente cristalinos (Pág. 24, Párr. 0003).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el producto divulgado en D1, consiste en que es una forma cristalina caracterizada por XRPD, en el sustituyente metilen morfolino unido al grupo carbonilo y el flúor en el anillo indazol.

No obstante, no hay un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto sólido cristalino divulgado en D1 para proporcionar un producto sólido cristalino alternativo?

Sin embargo, D3 se refiere a formas cristalinas de compuestos farmacéuticos que exhiben una variedad de propiedades físicas debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de su celda unitaria; los polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las distintas formas de empaquetamiento molecular y que tienen implicaciones para el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de un compuesto. Por lo que resulta crítico lograr las posibles formas polimórficas o solvatomorfos de una sustancia, determinar los límites de estabilidad y cómo podrían ser interconvertidas, para encontrar la forma de cristalina más estable, porque a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esta forma sería la que se eligiera para el desarrollo continuo (Resumen Pág. 2-3). Adicionalmente, D3 enseña métodos para el análisis de las estructuras cristalinas de un compuesto entre los que se encuentran la difracción de rayos X en polvo (Pág. 318). Es necesario tener en cuenta que incluir el sustituyente metilen morfolino unido al grupo carbonilo y el flúor en el anillo indazol son modificaciones rutinarias que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio ya que son sustituyentes



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

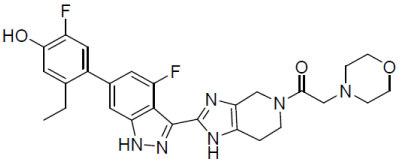
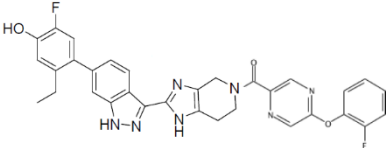
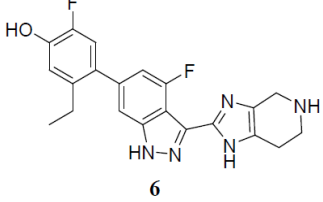
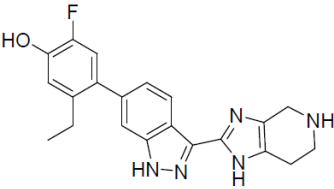
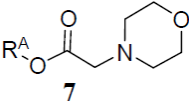
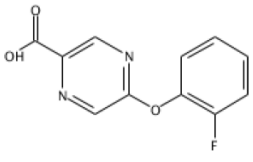
estructuralmente similares a los sugeridos en D1 por ser isósteros⁵ y no se observa un efecto sorprendente asociado a incluirlos dentro de la estructura del compuesto.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre formas cristalinas de compuestos farmacéuticos revelados en D3, junto con modificaciones rutinarias en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 4 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación dependiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 3, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Asimismo, se indica que la composición farmacéutica reclamada en las reivindicaciones 16 a 19 no tiene nivel inventivo, porque sus componentes están sugeridos en el estado de la técnica D1, (Reivindicación 1, Reivindicación 13) y D2, (Reivindicación 1, 26) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 20 (NC2019/0012299 del 31 de octubre de 2019) refiere a: *“Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho proceso comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 6: con un compuesto de la fórmula 7: en donde RA es hidrógeno o 2,5-dioxipirrolidinilo y (b) opcionalmente, preparar una sal farmacéuticamente aceptable para proveer un compuesto de la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Procedimiento para preparar: 	Procedimiento para preparar: 
Hacer reaccionar: Compuesto de Fórmula 6 	Hacer reaccionar: 5-etil-2-fluoro-4-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-6-il]-fenol 
Compuesto de Fórmula 7 	Ácido 5-(2-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-carboxílico 
en donde R ^A es hidrógeno o 2,5-dioxipirrolidinilo	(Ejemplo 13)

⁵Patani, G. A., y LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. Chemical reviews, 96(8), 3147-3176. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

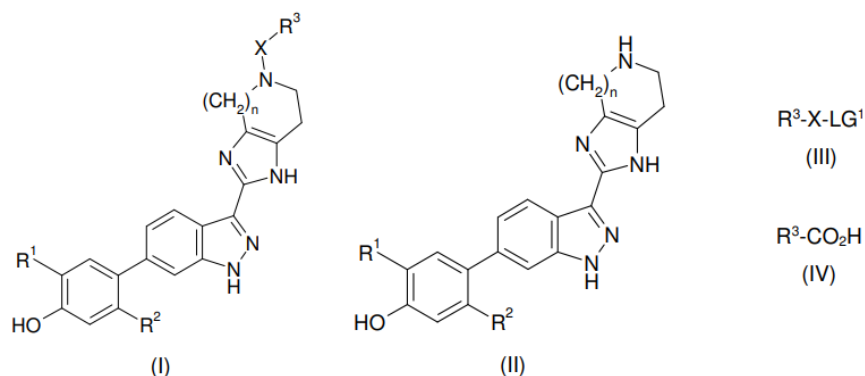
D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20, ya que divulga un procedimiento para la preparación de {2-[6-(2-Etil-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-[5-(2-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-il]-metanona que comprende hacer reaccionar una solución de ácido 5-(2-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-carboxílico en DMF con sal tribromhidrato de 5-etil-2-fluoro-4-[3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-6-il]-fenol (Ejemplo 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 20 y el método divulgado en D1, consiste en que el compuesto de Fórmula 6 tiene flúor como sustituyente en el anillo indazol y en que el compuesto 7 tiene unido al grupo carbonilo un grupo metileno morfolino.

No obstante, no hay un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el método divulgado en D1 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, D1 enseña que los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) R^3-X-LG^1 en donde LG^1 es un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno. La reacción normalmente se llevará a cabo en un solvente inerte adecuado en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. Cuando X es $-CO-$, se puede usar un cloruro ácido ($LG^1=Cl$). Cuando X es un grupo carbonilo, el grupo saliente LG^1 se puede crear in situ a partir del correspondiente ácido carboxílico de fórmula (IV) R^3-CO_2H , con un reactivo de condensación tal como HATU (hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio). Generalmente, una solución del compuesto de fórmula (II) en DMF se trata con 1.1 equivalentes de HATU y 1,1 equivalentes de diisopropiletilamina y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añade un equivalente del ácido de fórmula (IV) (Pág. 32, 33). Asimismo, es necesario tener en cuenta que el $-CH_2-$ que une el carbonilo con el morfolino y el flúor como sustituyente en el anillo indazol son modificaciones rutinarias que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio, ya que son sustituyentes estructuralmente similares a los sugeridos en D1 por ser isósteros⁶ y no se observa un efecto sorprendente asociado a incluirlos dentro de la estructura de los compuestos 6 y 7 para obtener el compuesto de fórmula 1.



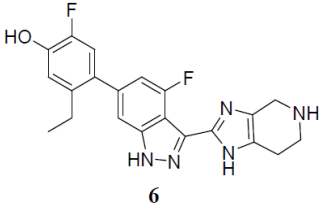
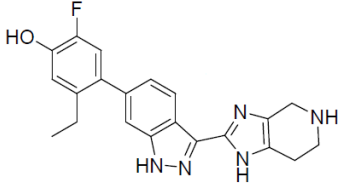
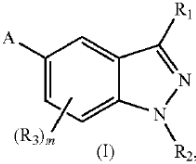
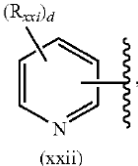
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar el esquema de reacción de D1, junto con modificaciones rutinarias para llegar así al objeto de la reivindicación 20. Por lo cual se considera obvia.

⁶Patani, G. A., y LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. Chemical reviews, 96(8), 3147-3176. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>

Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 21 (NC2019/0012299 del 31 de octubre de 2019) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (...) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto 	Compuesto 	Compuesto  A: se selecciona entre otros de:  R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = Halógeno, m=0 (Reivindicación 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21, ya que divulga el compuesto -etil-2-fluoro-4-[3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-6-il]-fenol de fórmula 6, que sirve como intermediario de síntesis para la obtención de {2-[6-(2-Etil-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-[5-(2- fluoro-fenoxi)-pirazin-2-il]-metanona.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 21 y el producto divulgado en D1, consiste en que tiene un sustituyente flúor en el anillo indazol.

No se observa un efecto técnico asociado incluir flúor como sustituyente en el anillo indazol.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto divulgado en D1 para proporcionar un producto alternativo?

Sin embargo, incluir flúor como sustituyente en el anillo indazol ya se encuentra divulgado en D2 que se refiere a compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que A es un anillo de piridina (xxii) sustituido (R_{xxi})_d, entre otros grupos y R₁ es hidrógeno, R₂ es hidrógeno , R₃ es un halógeno y m es 0 (Reivindicación 1). Los compuestos son útiles para inhibir quinasas tales como glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), Rho quinasa (ROCK), Janus quinasas (JAK), Cdc7, AKT, PAK4, PLK, CK2, KDR, MK2, JNK1, aurora, pim 1 y nek 2 (Párr. 002).



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir flúor como sustituyente en el anillo indazol de D2 en el producto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 22 (NC2019/0012299 del 31 de octubre de 2019) refiere a: “Un método para preparar la forma cristalina de la reivindicación 3, que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Método para preparar una forma cristalina	Método para preparar una forma cristalina (Ejemplo 3)	Método de cristalización con antisolvente (Pág. 101 – 106)
(a) formar una mezcla homogénea del compuesto I en un solvente aprótico polar o en un solvente polar miscible en agua Temperatura 45 a 75°C	Formar una mezcla del compuesto de acetonitrilo y metanol 50°C (Ejemplo 3)	Disolver la forma cristalina en un primer solvente 40°C a 60°C (Pág. 104)
(b) agregar la mezcla homogénea a una mezcla de un solvente miscible en agua y agua Temperatura 60 a 90°C	_____	Adicionar un segundo disolvente miscible con el primer disolvente y en el que la sustancia es insoluble 40 a 60°C (Pág. 104)
(c) agregar lentamente agua a la segunda mezcla Temperatura 60 a 90°C	_____	Emplear agua como antisolvente 40 a 60°C (Pág. 104)
(d) aislar la forma cristalina a partir de la lechada.	Aislar el compuesto cristalino por filtración (Ejemplo 3)	Aislar la forma cristalina (Pág. 104)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 22, ya que divulga un método para preparar una forma cristalina de {2-[6-(2-Etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il}-[5-(2-fluorofenoxi)pirazin-2-il]metanona que comprende disolver el producto bruto en una mezcla de acetonitrilo y metanol y calentar a 50°C; el producto cristaliza a partir de esta solución, se recoge por filtración, se seca al vacío y se obtiene un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 80% (Ejemplo 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el producto divulgado en D1, consiste en agregar la mezcla homogénea a una mezcla de un solvente miscible en agua y agua entre 60 y 90°C y posteriormente agregar lentamente agua a la segunda mezcla entre 60 y 90°C.

No obstante, no hay un efecto técnico asociado a la diferencia.

Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el producto sólido cristalino divulgado en D1 para proporcionar un producto sólido cristalino alternativo?

Sin embargo, D3 se refiere a métodos de preparación de formas cristalinas consistentes y fiables entre los que se encuentra el método de cristalización con un antisolvente en donde la sobresaturación se genera agregando un segundo líquido a una solución de la sustancia a cristalizar, que es miscible con el disolvente y en el que la sustancia cristalizada es insoluble o escasamente soluble. El sólido es menos soluble en la mezcla que en el disolvente original y, por tanto, precipita de la solución. La cristalización con antisolvente se emplea ampliamente en desarrollos farmacéuticos. El documento D3 también divulga un procedimiento de cristalización con antisolvente del inhibidor enzimático BPT, en el que la adición de agua se realiza en el rango de temperatura de 40–60°C y que comprende disolver la sustancia activa en metanol y agua y luego agregar de agua para inducir la cristalización mientras se agita (Pág. 101-106).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre métodos de preparación de polimorfos de D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 22. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 23 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación dependiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 22, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2013/014567	1 a 23	Nivel inventivo
D2	US/2009/203690	1 a 23	Nivel inventivo
D3	Brittain H. G., segunda edición, Informa Healthcare	3 a 15, 22 a 23	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Oficio N° **19042** de **24 de noviembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011809		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2018/030148		30 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
1 de mayo de 2017				X					
Solicitante									
THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 23					
Palabras clave utilizadas				Búsqueda por estructura y por reacción, (crystal* or polymor*) and Jak-IN-18 and phenyl and indazol* and imidazol* and pyridine and morpholin* and (Janus tyrosine kinases or JAK inhibitor) and (treatment ocular or skin or respiratory disease)					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 11/00, A61P 17/00, A61P 27/02				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2018/0005327	22/05/2018	-	-			A		
	NC2018/0005640	29/05/2018	-	-			A		
	NC2018/0011408	25/10/2018	-	-			A		
ISA	WO2013014567	31/01/2013	1- 23	(Reivindicación 1, 13, Pág. 24, Párr. 0003, Pág. 34, Ejemplo 3, 13)			Y		
	Jones, P. et al. (1)	2017	-	-			A		
Patbase	US2003153554	14/08/2003	-	-			A		
	US2016347772	1/12/2016	-	-			A		
	US2008167287	10/07/2008	-	-			A		
	US2009203690	13/08/2009	1 a 23	(Reivindicación 1, 26, Párr. 0052, 1162)			Y		
Google Académico	Brittain, H. G. (2)	2009	3 a 15, 22 a 23	(Pág. 1-3, Pág. 76-139, Pág. 318-430)			Y		
STNext	WO2017077283	11/05/2017	-	-			A		
	WO20100699966	24/06/2010	-	-			A		
	WO2013157022	24/10/2013	-	-			A		
	US20070135461	14/06/2007	-	-			A		
Derwent	WO2011076419	30/06/2011	-	-			A		
	WO2012069202	31/05/2012	-	-			A		
	US20100069369A1	18/03/2010	-	-			A		



Oficio N° 19042 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0011809

Derwent	US20110344497	10/02/2011	-	-	A
	US2011059951	10/03/2011	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		(1)Jones, P. et al. (2017). Design and Synthesis of a Pan-Janus Kinase Inhibitor Clinical Candidate (PF-06263276) Suitable for Inhaled and Topical Delivery for the Treatment of Inflammatory Diseases of the Lungs and Skin. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 60(2), pp 767-786. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01634			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		(2)Brittain, H. G. (2009) Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición			
O		(3)Muthukaman, N. (2016). Discovery of 2-((2-chloro-6-fluorophenyl)amino)-N-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-7,8-dihydro-1H-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]imidazole-5-carboxamide as potent, selective and efficacious microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) inhibitor. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> . 26(24), pp 5977-5984. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960894X16311271			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		(4)Su, Q. (2014). Discovery of 1-Methyl-1H-imidazole Derivatives as Potent Jak2 Inhibitors. <i>J. Med. Chem</i> ,14(57), pp 144–158. https://doi.org/10.1021/jm401546n			
		(5)Krause, M. (2017). Pharmacological Potential and Synthetic Approaches of Imidazo[4,5-b]pyridine and Imidazo[4,5-c]pyridine Derivatives. <i>Molecules</i> , 22(3), pp 1-25 https://doi.org/10.3390/molecules22030399			
		(6)Pawanpreet, S. et al. (2017). Crystal structure prediction in the context of pharmaceutical polymorph screening and putative polymorphs of ciprofloxacin. <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> , 9(4), pp 1-9. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i4.14332			
		(7)Caira, M. (1998). Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, Topics in Current Chemistry, 198, pp. 163 -208.			
		Recuperado de: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-69178-2_5			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.			
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.			
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.		“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.			
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (31/10/2022)					

