

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Por la cual se otorga parcialmente una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de enero de 2019, con el N° NC2019/0000866, por KEZAR LIFE SCIENCES, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROCESO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y SUS PRECURSORES”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/039975 del 29 de junio de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 857 el 12 de abril de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 19054 de 24 de noviembre de 2022 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0000866 el 5 de abril de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0000866 el 4 de abril de 2023 presentó las reivindicaciones 1 a 22 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.

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”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 21 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0000866 el 4 de abril de 2023, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un método de preparación de (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida (comp G), que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2014152134, en la presencia de la sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-aminio (comp F) en el medio de reacción. Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia un efecto técnico

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

relacionado con un aumento en el rendimiento de reacción a 89.8% y 95.2%. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

Que en el presente caso la reivindicación 22 incluida en el radicado bajo el N° NC2019/0000866 del 4 de abril de 2023, no cumple los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una síntesis a gran escala e inhibidores de inmunoproteasomas de tripéptidos epoxi.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método de preparación de (2S,3R)-N- [(2S)-3- (ciclopent-1-en-1-il) -1-[(2R)-2- metiloxiran-2-il] -1-oxopropan-2-il] -3-hidroxi-3- (4-metoxifenil) -2-[(2S)-2- [2-(morfolin-4-il) acetamido] propanamido] propanamida (compuesto "G"). Y una forma cristalina del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3- (4-metoxifenil) -2-((S)-2- (2-morfolinoacetamido) propanamido) propanoico (compuesto "E").

Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple"*.

La reivindicación presenta la siguiente observación:

Esta oficina informa que la reivindicación 22 no cumple con el requisito de claridad debido a que para una correcta caracterización de un polimorfo no basta mencionar que el compuesto es un cristal y definir algunos picos obtenidos por difracción de rayos X. Para una caracterización completa se debe presentar el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando suficientes picos característicos para distinguirlos de otras formas polimórficas en combinación con datos de otras metodologías de análisis, tales como, picos de espectroscopías Raman e IR, datos de espectroscopía RMN-C13 o el resultado del análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de junio de 2016 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:

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014152134	TRIPLEPTIDE EPOXY KETONE PROTEASE INHIBITORS	25 de septiembre de 2014
D2	Brittain, H.G.	“POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS”	2009

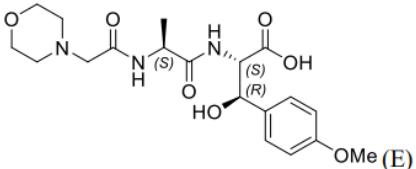
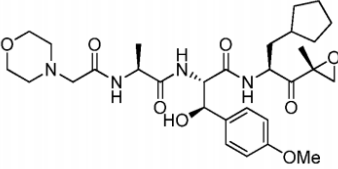
D1¹ divulga inhibidores de proteasa de epoxi cetona tripéptidos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas relacionadas y métodos para usar las mismas. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (X): y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen los mismos. Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden usar, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que incluyen inflamación y enfermedad neurodegenerativa (resumen).

D2² divulga la importancia del polimorfismo en el desarrollo de compuestos farmacéuticos. Enseña la existencia de diferentes estructuras cristalinas de una sustancia, que hacen que los sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas, así como métodos útiles para obtener distintos polimorfos de un compuesto dado (Pág. 1, 2, 15).

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”.

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 22 (NC2019/0000866 del 4 de abril de 2023) se refiere a: “Una forma cristalina de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2- morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto “E”) (...)”. 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
Una forma cristalina de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2- morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto “E”):  (E)	Un compuesto de fórmula  (Ejemplo 12) [00335]	Enseña la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y como varían sus propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad, higroscopia, solubilidad, entre otras; las cuales influyen en la biodisponibilidad del compuesto (Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2)
patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos en 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7, y 29,7 ± 0,2° 2θ usando radiación Cu Kα.	---	Enseña diversas técnicas analíticas que permiten la caracterización de un polimorfo (Pág. 318-340)

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051581125/publication/WO2014152134A1?q=pn%3DWO2014152134A1>

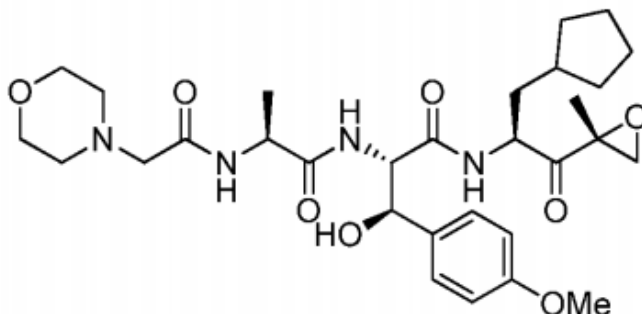
²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229



Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 22 porque enseña el compuesto de fórmula:



[00335]

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que se reclama como una forma cristalina caracterizada por los picos de difracción de rayos X: 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7, y $29,7 \pm 0,2$.

No se evidencia un efecto asociado a la forma cristalina del compuesto ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido) propanamido) propanoico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener la forma cristalina del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido) propanamido)propanoico conocido previamente en D1?

Sin embargo, cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de muchos sólidos con actividad farmacológica se encuentran divulgadas en D2. Allí se enseña que compuestos orgánicos sólidos pueden exhibir polimorfismo y que las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, provocan cambios en sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, en lo relacionado con higroscopicidad, estabilidad, entalpia, entropía, actividad termodinámica, solubilidad, entre otras (Tabla 2, Pág. 3). El técnico medio reconoce que dichas variaciones en las propiedades fisicoquímicas son eventos esperados en formas polimórficas, de modo tal que la motivación para la obtención de polimorfos de compuestos farmacéuticos conocidos, por ejemplo, el ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico, está al alcance del técnico medio en la materia, con la plena expectativa de éxito en cuanto a encontrar alternativas sólidas que seguramente poseen propiedades y comportamientos químicos diferentes a la forma amorfa.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D2 en el compuesto conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 22. Por lo cual se considera obvia.

Respuesta a los argumentos del solicitante**Respecto a la claridad de la materia reclamada**

El solicitante explica que:

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

“Ahora bien, en cuanto a la forma cristalina del compuesto E reclamada en la reivindicación 22, me permito manifestar que tal y como el mismo Examinador lo menciona, ésta se encuentra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7, y $29,7 \pm 0,2^\circ$ 2θ usando radiación Cu K α , lo cual corresponde a una caracterización por parámetros fisicoquímicos únicos que permite adquirir información sobre la estructura de la forma cristalina y que son mundialmente aceptados en el ámbito de patentes para identificar dicha forma cristalina de un compuesto específico. Además, en el capítulo descriptivo de la solicitud, se divulga el termograma de calorimetría diferencial de barrido (“DSC”) y datos del análisis termogravimétrico (“TGA”), representado en las Figuras 2 y 3, respectivamente, por lo que objetar el capítulo reivindicatorio en su totalidad debido a la falta de claridad de la forma cristalina E allí mencionada, no corresponde a un argumento sólido que pueda desvirtuar la claridad del alcance reclamado. Es más, si bien la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) sugiere como puede ser la caracterización de un polimorfo en una reivindicación, también establece que “No existe una forma estándar, aceptada de manera universal, para reportar un polimorfo”, por lo tanto, la mención de todos los parámetros fisicoquímicos sugeridos por el Examinador dentro del alcance de una reivindicación no es totalmente necesaria ya que en el presente caso, la descripción de la solicitud al divulgar de forma suficientemente completa la forma cristalina reclamada, y más aún mediante técnicas como DSC, TGA y XRPD, hace que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención. Adicionalmente, dentro de diversas solicitudes de patente y trámites realizados ante la SIC, la caracterización de formas cristalinas mediante la mención específica de un patrón de difracción de rayos X ha sido más que suficiente para entender e identificar el cristal del compuesto mencionado.”

Frente a estas observaciones esta Oficina reitera que para una caracterización completa de una forma cristalina se hace necesario no solamente la mención de algunos picos de difracción de rayos X en polvo, sino además la inclusión de información complementaria de otras metodologías de caracterización utilizadas para tal fin. En este caso pese a que el solicitante indica que se dispone de información de DSC y TGA en la descripción, la reivindicación 22 solo presenta la información de picos de DRX.

Referido a la falta de nivel inventivo

El solicitante explica que:

“Por otro lado, y en cuanto a la forma cristalina reclamada por la reivindicación 22 con fórmula E, a seguir: , me permito resaltar nuevamente que si bien D1 divulga esta estructura como un compuesto intermediario dentro de una síntesis, éste no corresponde a la forma cristalina del compuesto E, lo cual corresponde a una ENORME diferencia, tal y como lo reconoce el Examinador, en donde particularmente en la presente solicitud se encuentra caracterizado mediante picos relevantes del difractograma de rayos x en polvo. Por otro lado, D2 tampoco corresponde a un documento esencial para desvirtuar la obtención de una forma cristalina como la aquí presentada ya que si bien revela información acerca de las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto y sus variaciones dentro del procesamiento, formulación y disponibilidad de medicamentos, en la práctica experimental dentro de un laboratorio, la obtención de una forma cristalina no corresponde a un proceso habitual común, sino a un reto gigante para el investigador que emprende esta tarea, ya que no sólo deben considerarse técnicas adecuadas, sino condiciones de proceso precisas que permitan la obtención de una forma cristalina concreta. Por lo tanto, la obtención de una forma cristalina del compuesto de Fórmula E no puede reducirse a ¿Cómo obtener la forma cristalina del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido) propanoico conocido previamente en D1?, partiendo de las enseñanzas de un documento como D1 en donde no se sugiere la forma cristalina del compuesto y más aún usando las enseñanzas generales de un libro alusivo al polimorfismo. A este respecto, me permito manifestar que D2 establece adicionalmente las siguientes enseñanzas:

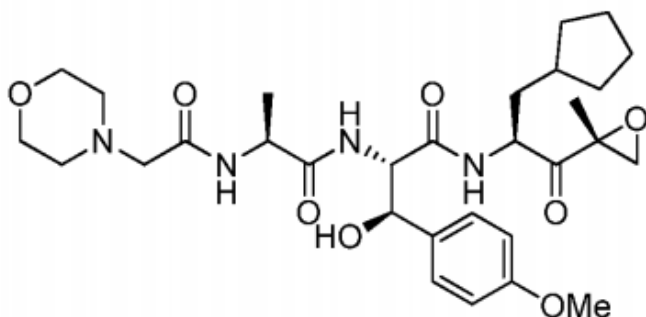
Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

“Cuando se observa, el fenómeno es a la vez frustrante y exasperante porque la ciencia física moderna a menudo se juzga sobre la base de su reproducibilidad. Dunitz y Bernstein abordaron los sistemas en los que no se podía obtener una forma de cristal en particular a pesar de los heroicos esfuerzos, y concluyeron que se requería el control de los procesos de nucleación y crecimiento de cristales (60). Los cristalógrafos y los científicos de preformulación reconocen el papel de la siembra en el inicio de la nucleación, y muchos consideran que la desaparición de una forma metaestable es un fenómeno local y temporal. Estos autores concluyeron que, “una vez obtenido un determinado polimorfo, siempre es posible obtenerlo nuevamente; es sólo una cuestión de encontrar las condiciones experimentales adecuadas (...)

(...) El polimorfo monoclinico de paracetamol (es decir, acetaminofén) es una forma comercialmente importante de la sustancia farmacológica, a pesar de su inadecuación en formulaciones de compresión directa. Se había caracterizado una forma cristalina ortorrómbica de la sustancia farmacológica (62), pero este polimorfo no pudo ser reproducido por varios grupos a pesar de que siguieron el método de aislamiento informado. (...) La clave para el éxito del proceso vino a través del uso de técnicas de siembra apropiadas para suprimir la nucleación del polimorfo monoclinico no deseado y el rápido aislamiento del producto a bajas temperaturas para suprimir cualquier transformación de fase.” Por lo tanto, es más que evidente, que D2 no sólo menciona que la obtención de una forma cristalina de un compuesto particular corresponde a una ejecución netamente experimental con condiciones y técnicas apropiadas para evitar la formación de productos no estables adicionales que puedan conllevar a un problema de salud al emplear fármacos con problemas de estabilidad, sino también expresa la posibilidad de una transformación de fase de dichos cristales debido a los métodos usados. En consecuencia, es imposible que una persona versada en la materia pueda obtener una forma cristalina de un compuesto intermediario de una de las 73 síntesis reveladas por el documento D1, usando las generalidades citadas por el Examinador de D2 para la fácil y obvia obtención de una forma cristalina del compuesto E. Por lo tanto, D1 al no describir formas cristalinas del compuesto E, no podría en combinación con D2, ser documentos de base para un experto en el tema para que este se sintiera motivado en obtener la forma cristalina del compuesto E como se reivindica en la presente invención.”

Frente a estos argumentos esta Oficina aclara inicialmente que el análisis realizado se llevo a cabo utilizando el método problema solución en el cual se consideran dos documentos del estado del arte donde a partir de la combinación de sus enseñanzas se puede derivar de manera obvia la materia reclamada. Esta Oficina observa que los argumentos del solicitante omiten la información clave y determinante que brinda el documento 1. D1 se considera el documento del estado del arte mas cercano a la materia reclamada en la reivindicación 22 porque da a conocer [ejemplo 12] la forma amorfa del compuesto E, esto es del compuesto ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido) propanamido)propanoico:

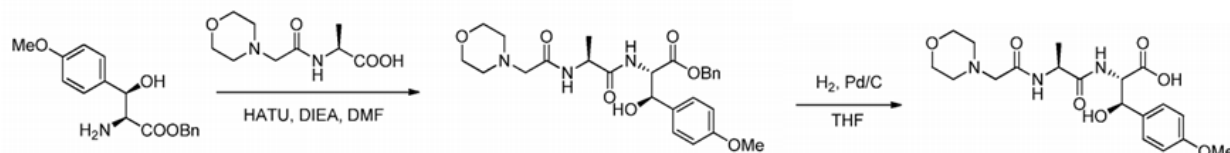


[00335]

Y da a conocer su método de obtención:

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866



La diferencia, correctamente identificada a lo largo del trámite, es que es esta solitud se presenta dicho compuesto como una forma cristalina. No obstante, dicha diferencia no relaciona algún efecto técnico, menos aún, algún efecto técnico que pueda considerarse inesperado o sorprendente.

Al revisar detenidamente la descripción llaman la atención varios puntos. Primero, que la obtención del cristal del compuesto E se describe de manera genérica mediante una cristalización con THF y agua [0012], [0057], sin definir condiciones específicas de ejecución, que tal como lo citó amablemente el solicitante en su respuesta son determinantes a la hora de obtención de una forma cristalina determinada “...pero este polimorfo no pudo ser reproducido por varios grupos a pesar de que siguieron el método de aislamiento informado. (...) La clave para el éxito del proceso vino a través del uso de técnicas de siembra apropiadas para suprimir la nucleación del polimorfo monoclinico no deseado y el rápido aislamiento del producto a bajas temperaturas para suprimir cualquier transformación de fase.” Por lo tanto, es más que evidente, que D2 no sólo menciona que la obtención de una forma cristalina de un compuesto particular corresponde a una ejecución netamente experimental con condiciones y técnicas apropiadas para evitar la formación de productos no estables adicionales que puedan conllevar a un problema de salud al emplear fármacos con problemas de estabilidad...”. Segundo, que además no hay claridad en la divulgación en lo relacionado a si la información de DRX reclamada para dicho compuesto E cristalino corresponde a un primer cristal obtenido mediante el proceso general [0057] o un segundo cristal obtenido a partir de un cristal semilla, tal como se indica en los párrafos [0058] y [0098] ejemplo 5. De ser así se desconoce cómo se obtuvo ese cristal semilla. Y tercero, que el cristal reclamado no relaciona un efecto técnico en ningún sentido. Como se muestra en los ejemplos de síntesis, el compuesto E no se relaciona o no se usa como una forma cristalina. De tal manera que no es posible asociar algún eventual efecto.

Ahora bien, la diferencia entre la materia reclamada en la reivindicación 22 y la divulgación de D1 no es tan enorme como lo indica el solicitante en sus argumentos, y esa aseveración se válida con las enseñanzas del documento 2, el cual sí representa una divulgación relevante para el análisis, toda vez que le muestra al técnico medio que los compuestos orgánicos sólidos y amorfos con actividad farmacológica pueden presentar polimorfismo y que la obtención de formas cristalinas pueden resultar en parámetros fisicoquímicos diferenciales, que se pueden ajustar según la aplicación deseada. Por lo cual la motivación para la obtención de una forma cristalina de un compuesto conocido es evidente.

Por todo lo anterior, esta Oficina considera que la conclusión del solicitante “Por lo tanto, D1 al no describir formas cristalinas del compuesto E, no podría en combinación con D2, ser documentos de base para un experto en el tema para que este se sintiera motivado en obtener la forma cristalina del compuesto E como se reivindica en la presente invención” no es correcta y muestra un desconocimiento del método problema solución porque omite las enseñanzas del documento más cercano y no tiene en cuenta que se basa en la combinación de enseñanzas de los dos documentos citados. Esta oficina ratifica que D1 y D2 se complementan y hay una motivación legítima del técnico medio hacia la búsqueda de diferentes formas cristalinas en pro de la optimización de propiedades fisicoquímicas para lograr el comportamiento deseado de una molécula conocida. Esto sumando a la ausencia

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

de un efecto técnico inesperado o sorprendente que pueda entenderse como una salto cualitativo en la técnica, nos lleva a la conclusión de que el cristal de la reivindicación 22 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Finalmente, frente a la frase del solicitante que indica que *“En consecuencia, es imposible que una persona versada en la materia pueda obtener una forma cristalina de un compuesto intermediario de una de las 73 síntesis reveladas por el documento D1, usando las generalidades citadas por el Examinador de D2 para la fácil y obvia obtención de una forma cristalina del compuesto E”* esta oficina considera que confunde al lector y a la argumentación en si misma, porque el cristal reclamado no es obtenido por las rutas sintéticas divulgadas en D1, el cristal reclamado es obtenido mediante un proceso de cristalización estándar del sólido amorfo que ya era conocido desde D1, proceso de cristalización que por demás no fue divulgado con la suficiente claridad en lo relacionado a las condiciones específicas de recristalización o a cómo se obtuvo el cristal semilla.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0000866 el 29 de enero de 2019, tituló la invención como: “PROCESO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y SUS PRECURSORES”. Sin embargo, no se acepta porque no representa claramente la invención y no es correspondiente con la materia concedida, por lo cual, el título de la invención quedará de la siguiente manera:

“MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA (2S,3R)-N-[(2S)-3-(CICLOPENT-1-EN-1-IL)-1-[(2R)-2-METILOXIRAN-2-IL]-1-OXOPROPAN-2-IL]-3-HIDROXI-3-(4-METOXIFENIL)-2-[(2S)-2-[2-(MORFOLIN-4-IL)ACETAMIDO]PROPANAMIDO] PROPANAMIDA”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA (2S,3R)-N-[(2S)-3-(CICLOPENT-1-EN-1-IL)-1-[(2R)-2-METILOXIRAN-2-IL]-1-OXOPROPAN-2-IL]-3-HIDROXI-3-(4-METOXIFENIL)-2-[(2S)-2-[2-(MORFOLIN-4-IL)ACETAMIDO]PROPANAMIDO]PROPANAMIDA”

Clasificación IPC: C07D 295/15, C07D 303/12, C07D 303/46, C07C 69/612.

Reivindicaciones: 1 a 21 incluidas en el radicado bajo el No NC2019/0000866 del 4 de abril de 2023, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: KEZAR LIFE SCIENCES.

Domicilio: 4000 Shoreline Court Ste. 300 South San Francisco, CA 94080 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

Inventores: Henry JOHNSON, Sean DALZIEL, Dustin MCMINN.

Prioridad N°: 29/06/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/356,178.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/039975 **Fecha:** 29 de junio de 2017.

Vigente desde: 29 de junio de 2017 **Hasta:** 29 de junio de 2037.

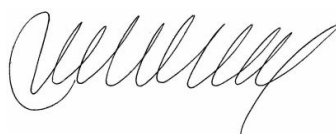
ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención solicitada para la reivindicación 22, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a KEZAR LIFE SCIENCES, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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., a los 30 de junio de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.06.30
17:02:27 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

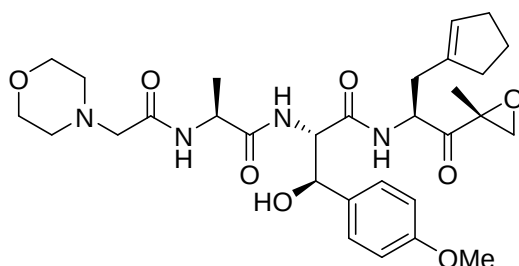
Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

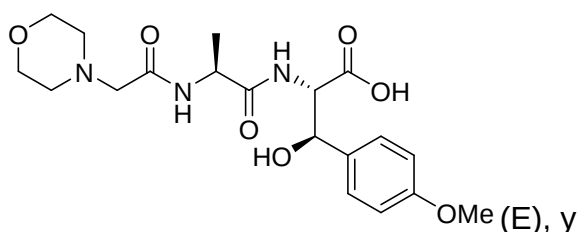
1. Un método de preparación de (2S,3R)-N-[(2S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopropan-2-il]-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-[(2S)-2-[2-(morfolin-4-il)acetamido]propanamido]propanamida (compuesto "G")



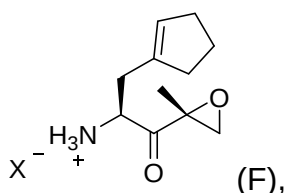
que comprende:

- (a) mezclar una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en N,N-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina") y combinaciones de los mismos y una suspensión de:

- (i) ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (compuesto "E"):



- (ii) sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (compuesto "F"):



en donde X- es tosilato, triflato, acetato, sulfonato de naftaleno, 4-nitrobenzenosulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro o bromuro;

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

en un solvente aprótico para formar una mezcla, el solvente aprótico se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo ("ACN"), diclorometano ("DCM"), tetrahidrofurano ("THF"), dimetilacetamida ("DMAc"), acetato de etilo ("EtOAc"), acetato de isopropilo ("iPrOAc"), dimetilformamida ("DMF") y combinaciones de los mismos; y

- (b) mezclar un agente de acoplamiento y la mezcla de la etapa (a) para formar el compuesto G, comprendiendo el agente de acoplamiento un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo de organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio;

en donde la temperatura de cada etapa de mezclado se mantiene a -20 °C a 25 °C.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde X⁻ es tosilato, naftalensulfonato, o 4-nitrobencensulfonato.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, donde X⁻ es tosilato.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el solvente aprótico comprende DCM.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base de amina terciaria comprende DIPEA.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la relación molar de la base de amina terciaria al compuesto E está en el rango de 1:1 a 4:1.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el reactivo de uronio se selecciona del grupo 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio ("HATU"), hexafluorofosfato (de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio ("HBTU"), y combinaciones de los mismos.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, donde el reactivo de uronio

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866

comprende HATU.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación molar del agente de acoplamiento al compuesto E es 1 a 1.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el reactivo de acoplamiento además comprende un aditivo de acoplamiento.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en un benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, y sus combinaciones.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, donde el aditivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en *N*-hidroxisuccinimida ("HOSu"), *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida ("HONB"), 1-hidroxibenzotriazol ("HOBt"), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol ("Cl-HOBt"), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol ("HOAt"), y combinaciones de los mismos.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la temperatura de cada etapa de mezcla se mantiene a -15 °C a 25 °C.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la mezcla de la etapa (a) comprende la agitación de la mezcla durante 1 minuto hasta 10 minutos.

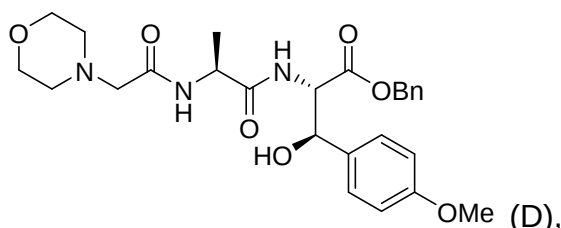
15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el mezclado de la etapa (b) comprende la agitación durante 30 minutos hasta dos horas.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que además comprende el lavado del compuesto G con agua, fosfato monobásico de potasio, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, o una combinación de los mismos.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto E se prepara mediante la mezcla de un reductor y (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de bencilo (compuesto "D")

Resolución N° 37321

Ref. Expediente N° NC2019/0000866



para formar el compuesto E, en donde el reductor se selecciona del grupo que consiste en H₂, Pd/C; H₂, Pd(OH)₂/C; Li; Na; 4,4'-di-terc-butilbifenilo de litio ("Li DTBBP"), y combinaciones de los mismos.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde el mezclado del reductor y el Compuesto D se produce bajo una atmósfera de nitrógeno.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, donde el mezclado del reductor y el compuesto D se produce durante 30 minutos hasta 4 horas.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, donde la mezcla se produce a una temperatura en un rango de 10 °C a 20 °C.

21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, que además comprende uno o más de los siguientes: filtración del compuesto E a través de diatomita; lavado del compuesto E; y cristalización del compuesto E con THF y agua.