

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

Señores

AstraZeneca AB, HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO MEJORADO PARA LA FABRICACIÓN DE 3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]-5-(1-METILPIRAZOL-4-IL)TRIAZOLO[4,5-B]PIRAZINA Y FORMAS POLIMÓRFICAS DE LA MISMA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/074083.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de septiembre de 2019.

PRIORIDAD: 11 de septiembre de 2018, CN (CHINA), PCT/CN2018/104941.

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar un método para la producción de 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletíl]-5-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-b]pirazina (también conocido como "Savolitinib", "AZD6094", "HMPL-504", o "volitinib"), que sea más aplicable a la producción a escala industrial.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un proceso sintético mejorado para la producción Savolitinib que comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las etapas de (i) transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II), en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente enzimática; y (ii) aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 05 de abril de 2021.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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: “ MÉTODO DE FABRICACIÓN

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

DE 3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-ILETIL]-5-(1-METILPIRAZOL-4-IL)TRIAZOLO [4,5-B]PIRAZINA”.

3.2. 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,

En el capítulo reivindicatorio se menciona que el compuesto corresponde a Savolinitib. Sin embargo, existe un error en la traducción, ya que el nombre correcto es *Savolitinib*. Sírvasse hacer las respectivas correcciones.

En términos generales, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de claridad porque es presentado de forma imprecisa. La reivindicación independiente no proporciona una definición clara de la síntesis de interés. Por ejemplo, la reivindicación 1 describe un proceso en el que se realiza una transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II), en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente enzimática, para obtener el compuesto (III), sin mayores precisiones. Esto es, no se detallan las condiciones específicas de dicha etapa de conversión, condiciones básicas de síntesis, incluyendo los reactantes mínimos requeridos. La forma en que está presentada la reivindicación sugiere una conversión espontánea, lo cual no es el caso. Debido a esta ambigüedad, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de claridad. La reivindicación 4, por su parte, agrega información adicional al proceso al mencionar la preparación de 5-bromo-N3- [(1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletal]pirazin-2,3-diamina (V). Y pese a que se trata de incluir más información, es igualmente imprecisa y además no es correspondiente con la materia de la reivindicación precedente. Téngase en cuenta que la reivindicación 4 depende de la reivindicación 1, pero en este caso más allá de limitar o precisar las características de la reivindicación 1, amplía el alcance de dicha reivindicación independiente, al incluir características técnicas adicionales que no se habían contemplado previamente. Lo mismo sucede con las reivindicaciones 6 y 9 que depende de la reivindicación 1 y que también amplían su alcance al introducir nuevas etapas en la ruta sintética.

En general el capítulo reivindicatorio está redactado de tal manera que, cada reivindicación dependiente en lugar de definir las características técnicas de la reivindicación independiente amplía su alcance al incluir nuevas características técnicas. Esta Oficina observa que estas características no son simplemente generalidades mencionadas en las reivindicaciones dependientes, sino que introducen nuevas etapas y nuevos reactantes que amplían la ruta de síntesis. Se sugiere al solicitante que describa el proceso de interés de manera más precisa en la reivindicación independiente, especificando las etapas y condiciones de ejecución de forma detallada, esto es, comenzando desde el compuesto (II) hasta el compuesto (Ia) para finalmente obtener el compuesto (I), con la inclusión de todas las condiciones técnicas necesarias en cada etapa.

Las reivindicaciones 1, 4 y 9 no son concisas porque las expresiones: “enzima”, “cofactor enzimático”, “fuente enzimática”, “agente neutralizante”, “base orgánica”, “catalizador de paladio”, “base adecuada” y “eliminador de paladio”; son bastante generales y no permiten determinar el alcance de lo que se desea proteger. Se sugiere definirlos por su nombre o estructura química de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

La reivindicación 2 no es congruente porque reclama: “...la fuente de amina es...”; mientras que la reivindicación 1 hace referencia a una fuente enzimática. Esta discrepancia introduce ambigüedad y resta claridad al material que busca protección. Por lo tanto, se sugiere realizar las correcciones necesarias para garantizar coherencia y claridad.

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

3.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c).

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2021/0004130 del 05 de abril de 2021) no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente el proceso para la preparación de Savolitinib; presenten eventuales ventajas respecto al proceso conocido en el estado de la técnica.

Por otro lado, de conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y con ocasión a la solicitud en estudio se encuentra que, el término “Savolinitib” encontrado a lo largo de la descripción se encuentra mal traducido. Por lo tanto, se sugiere corregir el término a Savolitinib.

4. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un proceso para la preparación de Savolitinib, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documentos D1, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un proceso para la preparación de Savolitinib (reivindicaciones 1 a 13).

Grupo inventivo 2: El compuesto (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (reivindicaciones 14 y 15)

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de septiembre de 2018, 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	WO2011079804	“CERTAIN TRIAZOLOPYRIDINES AND TRIAZOLOPYRAZINES, COMPOSITIONS THEREOF AND METHODS OF USE THEREFOR”	07 de julio de 2011
D2	Henrik Land <i>KTH Royal Institute of Technology</i>	“AMINE TRANSAMINASES IN BIOCATALYTIC AMINE SYNTHESIS”	2016

D1¹ divulga triazolopiridinas y triazolopirazinas, sus composiciones y sus métodos de uso (resumen).

D2² divulga el empleo de enzimas, catalizadores propios de la naturaleza, tanto aislados como en células enteras para realizar transformaciones químicas (biocatálisis). Como complemento a la catálisis química clásica, la biocatálisis puede ser una opción más económica y respetuosa con el medio ambiente en la producción y síntesis de productos químicos. En este contexto, la aplicación de aminas transaminasas en la síntesis de aminas quirales, se destaca como una prometedora estrategia, gracias a su capacidad para realizar aminación reductora de cetonas con excelente enantioselectividad (resumen).

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.

Grupo inventivo 1.

6.1. Nivel Inventivo

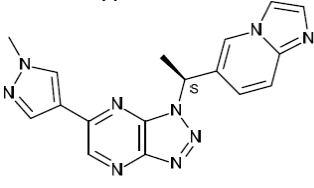
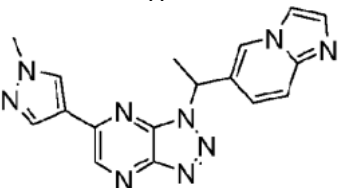
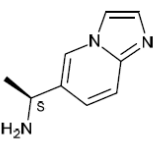
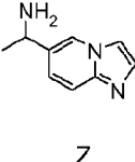
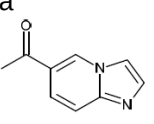
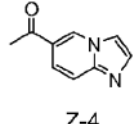
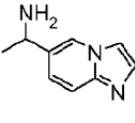
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0004130 del 05 de abril de 2021) refiere a: “*Un proceso para la preparación de Savolinitib (I) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044226181/publication/WO2011079804A1?q=WO2011079804>

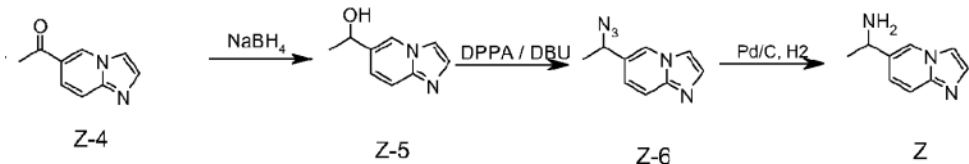
² Henrik Land. (2016). Amine Transaminases in Biocatalytic Amine Synthesis. KTH Royal Institute of Technology. School of Biotechnology. Stockholm. Páginas 1 a 89. Recuperado de: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1037614/FULLTEXT01.pdf>. Consulta realizada 04/09/2023.

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para la preparación de Savolinitib (I)  (I)	Un proceso para la preparación de Savolinitib (I)  Pág. 65, compuesto 331	Enseña métodos para obtener compuestos enantioselectivos  Enseña el empleo de aminas transaminasas (ATA) en la síntesis de aminas quirales.
Comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma  (III)	Comprende la preparación de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (III)  Z Pág. 44, [0152]-[0154]	Existen dos clases principales de ATA con enantioselectividades opuestas. Las ATA selectivos (S) pertenecen a la clase de pliegue I, mientras que los ATA selectivos (R) pertenecen a la clase de pliegue IV.
comprende las etapas de: (i) transaminación enzimática asimétrica de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanona (II) en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente enzimática  (II)	Comprende la reducción de  Z-4 Pág. 44, [0152]-[0154]	Las ATA se pueden utilizar en la resolución cinética de aminas racémicas, así como en la síntesis asimétrica de aminas quirales a partir de sus correspondientes cetonas.
(ii) Aislamiento de (1S)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6iletanamina (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.	Aislamiento de  Z Pág. 44, [0152]-[0154]	El rendimiento teórico de la síntesis asimétrica es del 100%. Pág. 29 a 33

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para elaborar triazolopirazinas, entre ellas, el compuesto 331 que corresponde a Savolitinib (pág. 65, compuesto 331). La elaboración Savolitinib comprende la preparación de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletanamina (Z), a partir del intermedio (Z-4), mediante etapas de reducción pasando por los intermedios Z5 y Z6, tal como se observa en el siguiente esquema (pág. 44, [0152]-[0154])



La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el proceso divulgado en D1, consiste en incluir una etapa de transaminación enzimática asimétrica de (II) en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente enzimática.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una etapa de transaminación enzimática asimétrica de (II) en presencia de una enzima, un cofactor enzimático y una fuente enzimática, proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

proporcionaba el objeto de D1, puesto que un proceso para obtener Savolitinib, ya había sido previsto en dicho documento (pág. 52, 53 y 65).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir una etapa de transaminación enzimática para obtener compuestos enantioselectivos se aborda claramente en el documento D2. Este documento describe el uso de aminas transaminasas (ATA) en la síntesis de aminas quirales, catalizando la transaminación entre un donante de amino y un aceptor de amino. En este sentido, cualquier cetona o aldehído puede someterse a transaminación por ATA lo que los convierte en herramientas muy interesantes en síntesis química. Existen dos clases principales de ATA con enantioselectividades opuestas. Las ATA selectivos (S) pertenecen a la clase de pliegue I, mientras que los ATA selectivos (R) pertenecen a la clase de pliegue IV. Aunque estas dos clases de pliegues presentan diferencias significativas en su estructura, tanto en el sitio activo como en la estructura terciaria, el mecanismo básico de unión y coordinación del sustrato, así como la enantioselectividad, funcionan de manera similar. Las ATA se pueden utilizar en la resolución cinética de aminas racémicas, así como en la síntesis asimétrica de aminas quirales a partir de sus correspondientes cetonas. Dado que el rendimiento teórico de la síntesis asimétrica es del 100%, este método se prefiere ampliamente (pág. 29 a 33).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre la transaminación enzimática revelados en D2 en el proceso conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011079804	1 a 13	Nivel inventivo
D2	Henrik Land KTH Royal Institute of Technology	1 a 13	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.

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.

Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

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° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004130		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2019/074083		10 de septiembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
11/09/2018				X					
Solicitante									
AstraZeneca AB, HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		14 y 15	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 13					
Palabras clave utilizadas				BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA 3-[(1S)-1-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-6-YLETHYL]-5-(1-METHYLPYRAZOL-4-YL)TRIAZOLO[4,5-B]PYRAZINE, SAVOLITINIB, AZD6094, HMPL-504, VOLITINIB, PROCESS, TRANSAMINATION, ENZYME, ENZYME COFACTOR, AMINE SOURCE					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07D 471/04, C07D 519/00			
				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 ISR	12109937 WO2011079804	28/12/2010 07/07/2011	1 a 13	Pág. 44, 52, 53 y 65			Y		
ISR	Hong Jia <i>Et al</i>	25/09/2014	-	-			A		
ORBIT	US9868739	16/01/2018	-	-			A		
PATBASE	WO2010094964	26/08/2010	-	-			A		
STNext	CN105198788	30/12/2015	-	-			A		
GOOGLE SCHOLAR	Henrik Land	2016	1 a 13	Pág. 29 a 33			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		HONG JIA ET AL. (2014). Discovery of (S)-1-(1-(1-imidazo[1,2- a]pyridin-6-yl)ethyl)-6-(1-methyl-1 H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazine (Volitinib) as a Highly Potent and Selective Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (c-Met) Inhibitor in Clinical Development for Treatment of Cancer. JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 57, No. 18, 25 Septiembre de 2014. Pág. 7577-7589. Henrik Land. (2016). Amine Transaminases in Biocatalytic Amine Synthesis. KTH Royal Institute of Technology. School of Biotechnology. Stockholm. Páginas 1 a 89. Consulta realizada 04/09/2023. Recuperado de: https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1037614/FULLTEXT01.pdf .							
⁽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.									



Oficio N° 15869 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004130

“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. “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.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (05/09/2023)	

