

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-052377-00005-0000

Fecha: 2015-07-08 15:28:51 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 11

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invencción: "INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8".

Expediente: 14-52377

TITULAR: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Asunto: RESPUESTA ACCIÓN OFICIAL DE FONDO

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. **1745 del 24 de febrero de 2015**, en los siguientes términos:

I. MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

Se presenta junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de veintiocho (28) reivindicaciones, las cuales han sido enmendadas de la siguiente manera:

- Se modificó la reivindicación 1 para precisar que la entidad química reivindicada es el compuesto de $\{(1S,2S,4R)-4-((6-((1R,2S)-5\text{-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) amino} \text{ pirimidin-4-il)oxi})-2\text{-hidroxiciclopentil})\text{metil sulfamato de la fórmula I-216, una sal o un solvato de ella.}$
- Se eliminaron las reivindicaciones 4 a 7, 14, 16, 18, 21, 22.
- Se modifica la reivindicación 3 para precisar los picos del patrón de difracción de rayo X en polvo (XRPD)
- Las nuevas reivindicaciones 4 a 11 corresponden a las antiguas reivindicaciones 8 a 13, 15 y 17.
- Se incluyeron nuevas reivindicaciones 12 a 25 y 27, las cuales tienen soporte en las páginas 38 a 40 y 46 a 49 de la descripción.
- Las nuevas reivindicaciones 26 y 28 corresponden a las antiguas reivindicaciones 19 y 20.
- Se ajustaron y renumeraron las reivindicaciones dependientes conforme a las enmiendas antes indicadas.

Las modificaciones antes precisadas se ajustan a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 toda vez que ellas no implican una ampliación a la materia divulgadas en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.

Basándonos en el alcance de las nuevas reivindicaciones, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones realizadas por el examinador en el oficio antes citado.

II. EXCEPCIÓN PARA PATENTABILIDAD

El Examinador ha considerado que el objeto de la Reivindicación 22 no es patentable, debido a que éste se refiere a un método de tratamiento en humanos. En procura de superar esta objeción, la reivindicación en cuestión ha sido eliminada.

III. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

- El Examinador considera que la Reivindicación 1 no es clara porque menciona una entidad química que comprende un compuesto, lo cual no es lógico porque una entidad química es lo mismo que un compuesto, de manera que una no puede contener al otro. Se sugiere hacer la aclaración correspondiente.

El solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio donde ha enmendado dicha reivindicación y ahora se indica que la entidad química es el compuesto de la fórmula I-216.

- El examinador señala que la reivindicación 3 no es clara porque menciona “la Forma I sustancialmente cristalina”, pero no la define a cabalidad. Esta reivindicación debería definir la forma cristalina mediante todas sus características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos, tales como 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.

Para dar respuesta a esta objeción, la Reivindicación 3 se ha modificado para precisar los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo.

- Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones 10 y 11 ahora definen una forma alternativa a la Forma I de acuerdo a un termograma de calorimetría de barrido diferencial {DSC} caracterizada por una endoterma con un pico de alrededor de 135.7°C con un inicio a alrededor de 129.6°C o un análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de alrededor de 3.7% desde alrededor de 100°C a alrededor de 150 °C, respectivamente.
- El Examinador alega que las reivindicaciones 14, 16 y 18 no son claras pues hacen alusión a las figuras.

El solicitante ha removido estas reivindicaciones del nuevo pliego.

- El Examinador cuestiona la claridad del término prodroga en la reivindicación 19, pues no define de forma clara los compuestos carbamato, amida, éter o éster.

En orden de superar esta objeción, el solicitante ha modificado dicha reivindicación para indicar en la nueva reivindicación 28 que la entidad química es un carbamato o una amida del grupo –NH– de la entidad química de la reivindicación 1 y en la nueva reivindicación 29 se establece que la entidad química es un éter o un éster del grupo –OH– de la entidad química de la reivindicación 1.

- El Examinador considera que la reivindicación 21 no es clara puesto que ella no define una característica estructural del compuesto o la composición sino que se refiere a la forma de administración.

El solicitante ha cancelado esta reivindicación del nuevo pliego.

IV. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

El examinador considera que el documento D2 (W02008019124) constituye la técnica más cercano y alega que dicho documento describe compuestos que inhiben enzimas activadoras E1, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de dichos compuestos. El examinador establece además, que la diferencia entre el compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud y los compuestos descritos en D2 es el sustituyente metoxi (comparado con el compuesto I-35 del documento D2) o el sustituyente cloruro (en comparación con el compuesto I-82 del documento D2).

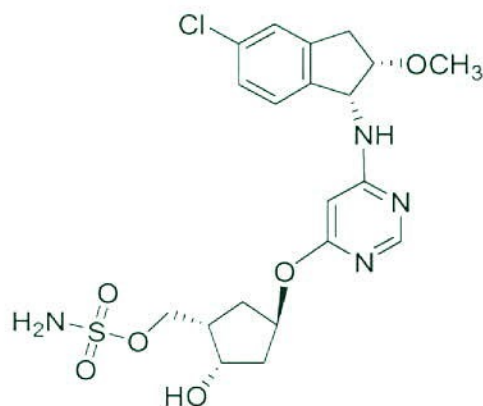
El examinador alega además que no hay pruebas de que la inclusión de los grupos metoxi o cloruro de sustituyentes proporcione al compuesto un efecto técnico diferente a los ya proporcionada por los compuestos en el documento D2, que supuestamente ya tienen la actividad de inhibir enzimas E1. El examinador entonces alega que el problema técnico que la invención pretende resolver se puede establecer como: ¿Cómo modificar el compuesto conocido de D2 a fin de proporcionar un compuesto alternativo?

El examinador también alega que D1 (Molecular Cell. "Substrate-Assisted Inhibition of Ubiquitinlike Protein-Activating Enzymes: The NEDD8 E1 Inhibitor MLN4924 Forms a NEDD8-AMP Mimetic In Situ") describe que la enzima activadora NEDD8 (NAE) es una proteína homeostática esencial para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas y divulga el compuesto MLN4924, que es un inhibidor selectivo de la NAE actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer.

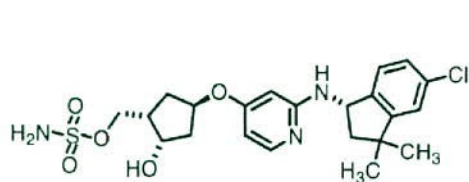
El examinador señala además, que el técnico experto incluiría sustituyentes cloruro o metoxi en los compuestos conocidos de D2, esperando obtener compuestos con una potencia de inhibición similar a la exhibida por NEDD8, como supuestamente sugiere el documento D1, que supuestamente enseña que la parte activa es el núcleo inden-amina-pirrol [2,3-d] pirimidina

dihidroxiciclopentil, núcleo que es un bioisómero a los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, el examinador afirma que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

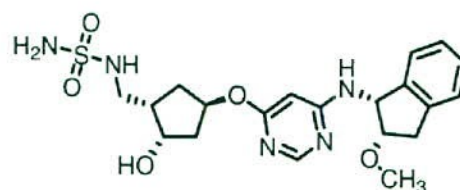
Al respecto, el solicitante se declara en total desacuerdo de a posición expuesta por el examinador, toda vez que la fórmula que aparece en la nueva reivindicación 1 (I-216) es



Considerando este hecho, ni el compuesto I-35, ni el I-82 de D2 son una base apropiada para el análisis del nivel inventivo. La fórmula de I-35 y la fórmula I-82 de D2 se reproducen a continuación (Ver páginas 40 y 45)

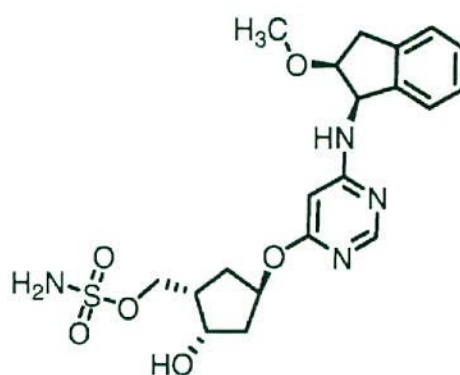


I-35



I-82

La comparación entre el compuesto de la nueva reivindicación 1 y el compuesto I-115 de D2 (Ver página 49 de D2), que es el compuesto de D2 más parecido al que actualmente se reivindica en la presente solicitud, se encuentra en el párrafo 2 de la página 35 y las figuras 1 a 3 de la descripción de la solicitud bajo estudio.



I-115

Como el examinador habrá de reconocer, a la fecha ese despacho no ha proporcionado ninguna razón para justificar por qué I-35 o I-82 deberían ser las bases para la comparación,

en lugar de la comparación efectuada en el segundo párrafo de la página 35 de la descripción que advierte lo siguiente: *“Tal como se muestra en las figuras, el AUC de plasma para I-216 administrado a 10 mg/kg (Figura 1) se puede comparar con el observado para I-115 administrado a 30 mg/kg (Figura 2) y aproximadamente la mitad del AUC observado para I-216 administrado a 30 mg/kg (Figura 3). **Por lo tanto, se esperar que el compuesto I-216 sea un inhibidor de NAE 2 a 3 veces más potente que I-115.**”* (Resaltado y subrayado fuera del texto)

Considerando la información anterior, no hay ninguna base en D1 o D2 para que una persona versada en la materia pudiera predecir el mejor comportamiento de I-216, aun cuando se compara con el compuesto más cercado del estado de la técnica que es el compuesto I-115 de D2.

Además, no hay razón alguna ni en D1 ni en D2 para seleccionar los compuestos I-82 y/o I-35, sobre otros compuestos divulgados, para realizar la modificación y obtener el compuesto I-216. Aún si hubiera existido alguna razón para tal selección, no habría ninguna base para que una persona versada en la materia modificara los compuestos de D1 o D2 de maneara suficiente para obtener I-216, y menos, aun, para esperar que justo dicho compuesto presentaría una potencia de inhibición 2 a 3 veces mayor que la del compuesto más parecido del estado de la técnica.

Así las cosas, una afirmación contraria al reconocimiento de las diferencias entre I-216 de la presente solicitud y el compuesto I-115 de D2 y a la aceptación de la existencia de un efecto sorprendente generado por la presencia del sustituyente cloruro en el anillo aromático del compuesto I-216, sólo puede ser el resultado de un análisis errado del estado de la técnica, una aplicación indebida de la norma y una interpretación errada del artículo 18 de la Decisión 486, pues el aumento de la potencia de inhibición del compuesto I-216 de la presente invención, de ninguna manera podría haber sido derivada o deducida de la información divulgada en D1 o D2. Por consiguiente, las nuevas reivindicaciones son novedosas e inventivas a la luz de la información reportada en D1 y/o D2. En consecuencia, el Examinador se equivoca al aseverar que la presente invención carece de actividad inventiva.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 14, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

V. ANEXOS

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso, y que la invención reivindicada cumple con los requisitos de patentabilidad. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda a conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

VII. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la ciudad de Bogotá D.C.

Del Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,



MAURICIO PATIÑO BONNET

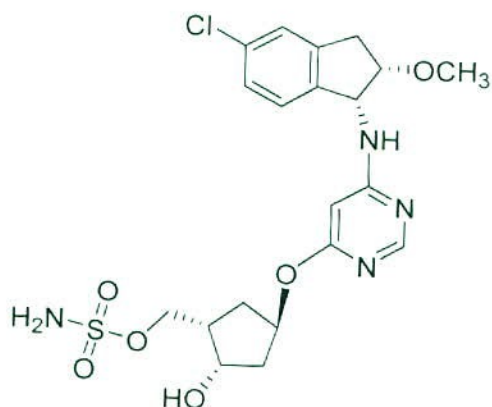
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. 73.583 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Una entidad química que es el compuesto de ((1S,2S,4R)-4-((6-([(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino] pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil)metil sulfamato de la fórmula I-216



I-216,

- O una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La entidad química de la reivindicación 1, donde dicha entidad química es la sal de clorhidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
 3. La entidad química de la reivindicación 2, donde dicha entidad química es la Forma I cristalina, caracterizado porque
 - a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que

tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 15.2° , 21.3° , 21.8° y 24.0° , o

- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2 de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 10.7° , 16.8° , 17.3° y 19.5° con respecto al pico de referencia.
4. La entidad química de la reivindicación 3, donde la Forma I se caracteriza por un patrón (XRPD) que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 15.2° , 21.3° , 21.8° y 24.0°
 5. La entidad química de la reivindicación 4, donde la Forma I se caracteriza por un patrón (XRPD) que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 7.5° , 14.4° , 14.6° , 15.2° , 15.9° , 19.5° , 21.3° , 21.8° , 22.4° , 22.7° , 24.0° y 24.8° .
 6. La entidad química de la reivindicación 4, donde la Forma I se caracteriza por un patrón (XRPD) que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 7.5° , 8.9° , 9.8° , 13.3° , 14.4° , 14.6° , 15.2° , 15.9° , 17.2° , 19.5° , 20.0° , 21.3° , 21.8° , 22.4° , 22.7° , 24.0° , 24.8° , 25.7° y 26.4° .
 7. La entidad química de la reivindicación 3, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 10.7° , 16.8° , 17.3° y 19.5° con respecto al pico de referencia.
 8. La entidad química de la reivindicación 3, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 3.0° , 9.9° , 10.1° , 10.7° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 17.3° , 17.9° , 18.2° , 19.5° y 20.3° con respecto al pico de referencia.
 9. La entidad química de la reivindicación 3, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 3.0° , 4.4° , 5.3° , 8.8° , 9.9° , 10.1° , 10.7° , 11.4° , 12.7° , 15.0° ,

15.5°, 16.8°, 17.3°, 17.9°, 18.2°, 19.5°, 20.3°, 21.2° y 21.9° con respecto al pico de referencia.

10. La entidad química de la reivindicación 2, donde dicha entidad química es una Forma I sustancialmente cristalina, donde la Forma I se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) caracterizado por una endotermia con un pico de alrededor de 135.7°C con un inicio a alrededor de 129.6°C.
11. La entidad química de la reivindicación 2, donde dicha entidad química es una Forma I sustancialmente cristalina, donde la Forma I se caracteriza por un análisis termogravimétrico (TGA) caracterizado por una pérdida de peso de alrededor de 3.7% desde alrededor de 100°C a alrededor de 150 °C.
12. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, donde al menos el 70% en peso es la Forma I cristalina.
13. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, donde al menos el 80% en peso es la Forma I cristalina.
14. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, donde al menos el 90% en peso es la Forma I cristalina.
15. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, donde al menos el 95% en peso es la Forma I cristalina.
16. La entidad química de la reivindicación 2, que es sustancialmente la Forma II cristalina, donde la Forma II se caracteriza por un patrón (XRPD) que tiene picos en ángulos 2θ de 8.7°, 15.2°, 15.7°, 19.6° and 24.2°.
17. La entidad química de la reivindicación 16, donde la Forma II se caracteriza por un patrón (XRPD) que tiene picos en

10

ángulos 2θ de 4.3° , 8.7° , 15.2° , 15.7° , 19.6° , 20.0° , 20.8° , 22.5° , 23.1° y 24.2° .

18. La entidad química de la reivindicación 16, donde la Forma II se caracteriza por un patrón (XRPD) que tiene picos en ángulos 2θ de 4.3° , 8.7° , 12.4° , 14.5° , 15.2° , 15.7° , 17.3° , 18.2° , 18.5° , 19.6° , 20.0° , 20.8° , 22.0° , 22.5° , 23.1° , 24.2° , 24.7° , 25.7° , 28.2° y 29.4° .
19. La entidad química de la reivindicación 2, que es sustancialmente la Forma II cristalina, donde la Forma II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $8.7 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de -4.4° , 6.5° , 7.0° , 10.9° , 11.3° , 12.1° , 13.8° , 14.4° , y 15.5° con respecto al pico de referencia.
20. La entidad química de la reivindicación 19, donde la Forma II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $8.7 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de -4.4° , 3.7° , 5.8° , 6.5° , 7.0° , 8.6° , 9.5° , 9.8° , 10.9° , 11.3° , 13.3° , 13.8° , 14.4° , 15.5° , 16.0° , 17.0° , 19.5° y 20.7° con respecto al pico de referencia.
21. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, donde al menos el 70% en peso es la Forma II cristalina.
22. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, donde al menos el 80% en peso es la Forma II cristalina.
23. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, donde al menos el 90% en peso es la Forma II cristalina.
24. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones

16 a 20, donde al menos el 95% en peso es la Forma II cristalina.

25. Una composición química que comprende la entidad química de la reivindicación 1 y un cargador farmacéuticamente aceptable.
26. Una entidad química derivada de la entidad química de la reivindicación 1, donde la entidad química es un carbamato o una amida del grupo -NH- de la entidad química de la reivindicación 1.
27. Una entidad química derivada de la entidad química de la reivindicación 1, donde la entidad química es un éter o un éster del grupo -OH- de la entidad química de la reivindicación 1.
28. Una composición química que comprende la entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 26 o 27 y un cargador farmacéuticamente aceptable.