

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

**Invención: “FORMAS EN ESTADO SÓLIDO DE PIRROLIDINONAS
HETEROAROMÁTICAS FUSIONADAS”.**

Expediente: NC2017/0005910

Titular: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

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 la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento respuesta a la acción oficial de fondo, notificada mediante el Oficio No. **2714 del 8 de marzo de 2018**, en los siguientes términos:

I. Modificaciones a las reivindicaciones

En primer lugar, el solicitante presente nuevo capítulo reivindicatorio donde se ha fusionado en la reivindicación 1, la información de las antiguas reivindicaciones 1, 2 y 3. Siendo así, la nueva reivindicación 1 establece que el compuesto reivindicado es un compuesto cristalino y caracterizado porque su patrón de difracción de rayos-x de polvo (XRPD) usando radiación Cu K α comprende picos en ángulos 2 θ de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9 y 19.2° $\pm$ 0.2 grados. En consecuencia, las antiguas reivindicaciones 1 a 3 fueron canceladas.

Las nuevas reivindicaciones 2 a 8 corresponden a las reivindicaciones 4 a 10 presentadas originalmente y con la dependencia ajustada.

De otra parte, las reivindicaciones 11 a 21 fueron canceladas.

II. Unidad de invención

- La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:
 - Primera invención: citrato de 6-((1 R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona y composiciones que lo contienen (reivindicaciones 1 a 10)
 - Segunda invención: método para hacer compuestos de fórmulas I a III y 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona (reivindicaciones 11 a 15)
 - Tercera invención: método para hacer compuestos de fórmulas IV y V (reivindicaciones 16 a 19)
 - Cuarta invención: compuesto VI y su método para desprotegerlo (reivindicaciones 20 y 21).

Se sugiere, entonces, restringir la materia reclamada a una sola invención o presentar las divisionales correspondientes.

En respuesta a esta observación del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde las reivindicaciones 11 a 21, que según el examinador hacían alusión a compuestos diferentes del primer concepto inventivo, han sido eliminadas. Por lo tanto, el solicitante considera que esta objeción ha sido superada.

III. Reivindicaciones

- Parece que la materia reclamada es el citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)- 7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona en su forma cristalina I, razón por la cual se deben integrar todas las características de las reivindicaciones 2 a 6 dentro de la reivindicación principal.

El solicitante está de acuerdo en restringir el alcance de la nueva reivindicación 1 incluyendo las características de las antiguas reivindicaciones 2 y 3, que hacen alusión a la forma sólida cristalina I. Sin embargo, respetuosamente se abstiene de incorporar en dicha reivindicación la información de las reivindicaciones 4 a 6, pues considera que dicha restricción afectaría notablemente sus intereses y, a la fecha, este Despacho no ha demostrado que las antiguas reivindicaciones 2 y 3 no cumplen con los requisitos de patentabilidad, como se establece a continuación.

- El término “sustancialmente cristalino” de la reivindicación 2 no es claro, ya que es un término relativo que no delimita correctamente el alcance de la invención reclamada.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se ha eliminado la expresión en cuestión.

- La reivindicación 7 se relaciona con un resultado a alcanzar (no es higroscópico) y, por lo tanto, no es una característica técnica de la invención reclamada.

Respetuosamente el solicitante insiste en mantener esta reivindicación, pues la misma no corresponde a un resultado a alcanzar sino a una característica intrínseca del cristal que se desea proteger mediante la nueva reivindicación 1. Tan es así, que dicha reivindicación 7, nueva reivindicación 5, depende directamente de la reivindicación principal.

IV. Novedad

- El examinador sostiene que US 8.440.689, en adelante D1, afecta la novedad de la antigua reivindicación 1, toda vez que revela pirrolidinonas heteroaromáticas

fusionadas, que son inhibidoras SYK, y divulga un compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona, sus sales y formas cristalinas (resumen, col. 18-20, ej. 30 y 102).

Así mismo, las reivindicaciones 2 y 7 a 10 no contienen características adicionales a aquéllas reveladas en la reivindicación 1, tampoco se pueden considerar novedosas.

Dado que el nuevo capítulo reivindicatorio incluye la información de la antigua reivindicación 3 en la nueva reivindicación 1, y **la novedad de dicha reivindicación 3 no ha sido cuestionada**, se entiende que la nueva reivindicación 1, que comprende en su totalidad las características de la reivindicación 3 original, también es novedosa.

Sumado a la modificación mencionada, el solicitante hace énfasis en que el documento D1 no divulga la forma cristalina del citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona. D1 tan sólo comprende una lista de posibles sales de ácido y sales de base, y describe numerosos compuestos en sus columnas 3 a 8. D1 no sugiere la selección específica de una 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona. Además, D1 carece de revelación de sales específicas de 6 - ((1R, 2S) -2-aminociclohexilamino) -7-fluoro-4- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -1H-pirrol [3, 4-c] piridina-3 (2H) -ona, y mucho menos, hace referencia a citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona, en particular.

Adicionalmente, la reivindicación 1, tal como se enmendó en este documento, es novedosa sobre D1 puesto que el compuesto se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) no descrito en D1

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 2 a 8, que dependen de la nueva reivindicación 3 son novedosas.

V. **Nivel inventivo**

- El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos la sal citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona (reiv. 19 y col. 18, l.53))

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos del documento D1 consiste en que la invención reclamada contiene la presencia de los picos de difracción de rayos X (DRX) de de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9 y 19.2° ± 0.2 grados.

El efecto que produce dicha diferencia no se puede apreciar. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la obtención de una forma sólida alternativa del compuesto revelado en el documento D1.

Sin embargo, la anterioridad D2 ya reportaba que los compuestos de carácter farmacéutico presentan con frecuencia polimorfismo y que es obligatorio estudiarlos con el fin de mantener una forma cristalina estable durante las diferentes fases de desarrollo del producto, debido a que los diferentes cristales de una misma sustancia tienen propiedades fisicoquímicas diferentes entre sí, tales como estabilidad, densidad y solubilidad (pág. 3-24).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia en búsqueda de solucionar el problema técnico objetivo tomaría las enseñanzas de D2 para aplicarlas al compuesto enseñado en D1 y así llegar a la materia reclamada de manera obvia. Finalmente, se insiste que la solicitante no compara su invención contra aquellos compuestos del estado de la técnica más cercanos con el fin de evidenciar un efecto mejorado o sorprendente.

Para dar respuesta a esta objeción, el solicitante hace énfasis en que el compuesto denominado citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona **no se describe expresamente en D1**. Aunque D1 describe "la adición de sales de ácido farmacéuticamente aceptables" y **proporciona una lista de más de 50 posibles ácidos y sales**, dicha descripción general en relación con todos los compuestos en D1 no habría llevado a los expertos en la técnica específicamente al citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona (en comparación con otras sales), mucho menos a la forma cristalina del citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, como se menciona en la nueva reivindicación 1.

Del mismo modo, no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1 que pudiera haber llevado a una persona versada en la técnica **a seleccionar el citrato de la lista de sales farmacéuticas descrita en D1**. Es más, debido al **gran número de ácidos** potencialmente formadores de sal, la persona versada en la técnica no habría estado motivada para seleccionar aleatoriamente el compuesto 6 - ((1R, 2S) -2-aminociclohexilamino) -7-fluoro-4- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -1H-pirrol [3,4-c] piridina-3 (2H) -ona, mucho menos el citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol [3,4-c]piridina-3(2H)-ona y menos probable aún, para haber previsto la forma cristalina que aquí se reivindica, entre las posibles formas cristalinas de dicho compuesto.

Así mismo, el solicitante llama la atención sobre el hecho que la acción oficial y los documentos citados tampoco suministran alguna enseñanza que hubiera llevado a un experto en la técnica específicamente **a obtener una forma cristalina de citrato** de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol [3,4-c]piridina-3(2H)-ona. Aunque D1 describe de forma general un estado sólido "cristalino", dicha descripción general se refiere a todos los compuestos y sales de D1.

A la luz de los argumentos expuestos, es evidente que la información de D1 no habría llevado a una persona versada en la materia a desarrollar específicamente el citrato de 6-((1R,2S)-2-

aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol [3,4-c]piridina-3(2H)-ona **en forma cristalina**. Es más, el Examinador no ha señalado ninguna enseñanza de D1 que hubiera llevado a una persona versada en la materia a predecir o establecer las condiciones de cristalización para generar citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol [3,4-c]piridina-3(2H)-ona. Por consiguiente, no habría sido obvio para un experto en la materia llegar al "compuesto cristalino" del citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol [3,4-c]piridina-3(2H)-ona, como se menciona en la reivindicación 1 enmendada en el capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial, basándose en la enseñanza de D1.

Además, el Examinador no ha señalado ninguna enseñanza en D1 que hubiera llevado a un experto en la técnica a predecir los compuestos reivindicados ni a caracterizarlos mediante el patrón de difracción de rayos-x de polvo (XRPD) usando radiación Cu K α que se define en la nueva reivindicación 1. La descripción muestra que los picos específicos de XRPD mencionados en la reivindicación 1 no podrían haberse predicho o deducido con base en la información aportada por D1. Por ejemplo, la descripción establece diversas formas cristalinas caracterizadas por diferentes patrones de XRPD (véase, por ejemplo, la Forma 3, mencionada entre la línea 20 de la página 28 y la línea 8 de la página 30).

Respetuosamente, se le recuerda a este Despacho que, para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud es necesario que el examinador se ubique en el momento previo al desarrollo de la invención y se responda si existía en D1 alguna motivación para seleccionar un compuesto determinado.

En el caso que nos ocupa, D1 establece: *"Estas sales incluyen sales de adición de ácido (incluyendo di-ácidos) y sales de base. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas que se derivan de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, y ácidos fosforosos, así mismo sales no tóxicas que se derivan de ácidos orgánicos, tal como mono-y ácidos dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con*

fenilo, ácidos hidroxí alcanoicos, ácidos alcanedioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato / cloruro, bromhidrato / bromuro, yodhidrato / yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, sulfato de metilo, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.”. Como el examinador habrá de reconocer, dicho listado es extenso y no ofrece ninguna información que lleve a una persona versada en la materia a seleccionar una sal específica entre el listado de sales de adición de ácido enumeradas en el párrafo en cuestión.

Siendo así, una primera pregunta que el examinador debe resolver al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente invención es:

- ¿por qué una persona versada en la materia elegiría el compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló [3,4-c]piridina-3(2H)-ona **entre los 136 compuestos ejemplificados en el documento D1**?
- La segunda pregunta que el examinador debe responder es ¿por qué razón la persona versada en la materia, que seleccionó el compuesto 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló [3,4-c]piridina-3(2H)-ona, seleccionaría una sal de citrato **partiendo del listado de sales que incluye más de 50 opciones**?
- Finalmente, la tercera pregunta, para la cual no hay ninguna enseñanza o información en D1, es cómo una persona versada en la materia podría haber concluido que la forma cristalina del citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló[3,4-c]piridina-3(2H)-ona debía tener un patrón de difracción de rayos-x de polvo (XRPD) usando radiación Cu K α que comprende picos en ángulos 2 θ

de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9 y $19.2^\circ \pm 0.2$ grados, cuando **D1 no menciona ningún patrón de difracción de ninguno de los compuestos que allí se divulga y menos, de un compuesto que allí no se ejemplifica?**

Dado que ninguna de las preguntas anteriores puede ser respondida a partir de la información reportada en D1, es evidente que la reivindicación 1, como fue modificada y que está dirigida a la forma 1, posee nivel inventivo.

De otra parte, el solicitante llama la atención del examinador sobre el hecho que el compuesto de la presente invención no es explícitamente mencionado en D1 y **D1 no define el patrón de difracción de ninguno de los compuestos que se reporta en dicha solicitud**. La única mención del tema se encuentra en el párrafo [0239], que indica que *“la expresión “cristalino” hace referencia a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con unos picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficientemente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido está caracterizado por un cambio de fase, por lo general de primer orden (“punto de fusión”).”* Dado que D1 no reporta una forma cristalina del citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, no es correcto afirmar que eran obvias las formas cristalinas de ese compuesto.

Además, D1 de forma independiente o en combinación con D2, no aporta ninguna información sobre el método de síntesis que podría llevar a la obtención de la forma cristalina 1 de compuesto definido en la reivindicación 1. En consecuencia, no había razón para afirmar que una persona versada en la materia podría derivar la presente invención a partir de las enseñanzas de D1.

Una vez más, el solicitante hace énfasis en que en el estado de la técnica no se encuentra ninguna evidencia de la existencia de una forma cristalina del citrato de 6-((1R,2S)-2-

aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona.

Por tanto, una forma cristalina específica no es obvia.

Dado que las antiguas reivindicaciones 4 a 10, nuevas reivindicaciones 2 a 8, dependen de la reivindicación 1 modificada, y ésta última es inventiva, dichas reivindicaciones dependientes también son inventivas por las mismas razones que se expusieron en los párrafos anteriores para demostrar la actividad inventiva de la reivindicación independiente 1.

VI. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.

VII. PETICIÓN

Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, y que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro, conciso y cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en los artículos 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda a conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

VIII. 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.