

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"COMPUESTOS DERIVADOS DE FENILOCICLOPROPILAMINOPIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE LA LSD1"**.-Clase **C07D 401/06**.-Expediente número **NC2016/0001817**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de Marzo de 2018 y a mi solicitud de plazo del 18 de junio de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3024** en relación con la Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio y el Título, la Descripción, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO.

En primer lugar, el examinador afirma que el título no permite identificar el alcance de la invención, por lo que se recomienda restringirlo.

En este sentido y considerando la recomendación del examinador, me permito señalar que es deseo del solicitante cambiar el título de la presente solicitud al siguiente:

**"COMPUESTOS DERIVADOS DE FENILOCICLOPROPILAMINOPIPERIDINA
COMO INHIBIDORES DE LA LSD1"**

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera precisa el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de la invención. Por consiguiente, supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Se modificó la **reivindicación 1** con el fin de limitar el alcance de la fórmula Markush reclamada. Dicha modificación cuenta con pleno sustento, por ejemplo, en la reivindicación 6 actualmente presentada y en las líneas 2, 4 a 6, 21, 22 y 24 a 28 de la página 27 de la descripción actualmente presentada.
- ✓ Se modificó la **reivindicación 19** actualmente presentada a fin de dar concordancia con las modificaciones de la reivindicación 1.
- ✓ Se eliminaron de las **reivindicaciones 28 y 29** actualmente presentadas algunos de los compuestos específicos listados, con base en las restricciones realizadas sobre la reivindicación 1.
- ✓ Se reemplazó en las **reivindicaciones 33 a 35 y 39** actualmente presentadas el término “*al menos*” por “*uno o más*” con el fin de dar más claridad a la materia reclamada por dichas reivindicaciones. Dicha modificación cuenta con sustento, por ejemplo, en las líneas 18 a 21 de la página 69 de la descripción actualmente presentada.
- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 2 a 6, 15, 20, 21, 23, 25, 27** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 7 a 14, 16 a 19, 22, 24, 26 y 28 a 40** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a las **reivindicaciones 2 a 29**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 29 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa los compuestos derivados de fenillociclopropilaminopiperidina útiles como inhibidores de la LSD1 en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara, ya que no $(R^2)_{(m=0)}$ siempre estará ausente, comoquiera que $m=0$, razón por lo cual se sugiere eliminar R^2 de la estructura."*

En relación a esta objeción, atentamente me permito señalar que en el capítulo reivindicatorio modificado se ha eliminado la referencia a R^2 de la reivindicación 1, por lo que amablemente solicito que dicha objeción sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 33-35 no son claras, porque la expresión "al menos" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la característica y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir una expresión concreta de acuerdo con los ejemplos sustentados."*

Con respecto a esta objeción, amablemente me refiero a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en las cuales se aclara que la expresión objetada ha sido reemplazada por "uno o más", con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada por dichas reivindicaciones y cuenta con pleno sustento en la descripción, tal como se mencionó en el numeral 4.1 del presente memorial.

Por lo tanto, respetuosamente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 1-4, no están sustentadas para todas las definiciones C , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , y R_z , se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados."*

Con respecto a esta objeción, en primer lugar, atentamente me permito referirme a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en el cual, tal y como se mencionó en el numeral 4.1, se han limitado las definiciones de R^1 , R^4 , R^2 y el anillo C y se han eliminado los sustituyentes R^2 y R^3 .

Ahora, para el caso del anillo C, el capítulo reivindicatorio modificado describe que C es ciclopropilo (sustento en el Ejemplo 31), ciclobutilo (sustento en el Ejemplo 32), ciclopentilo (sustento en el Ejemplo 37), o ciclohexilo (sustento en el Ejemplo 33).

Por otro lado, R^1 puede ser seleccionado de halógeno y $-O-(\text{alquilo } C_{1-6})$ cuando n es diferente de cero, lo cual cuenta con sustento en los ejemplos 63 a 67.

Así mismo, la definición de R^4 se limitó a los sustituyentes CN, COOH, NH_2 , o hidroximetilo, lo cual cuenta con sustento en el Ejemplo 102 (R^4 es CN); Ejemplo 31 (R^4 es COOH); Ejemplo 33 (R^4 es NH_2); y Ejemplo 100 (R^4 es hidroximetilo).

Además, R^5 y R^6 pueden ser H o alquilo C_{1-4} , los cuales están plenamente sustentados, por ejemplo, en el Ejemplo 31 (en donde R^5 y R^6 son cada uno H), y en el Ejemplo 68 (en donde R^5 y R^6 son cada uno H y un alquilo C_{1-4}).

Finalmente, los sustituyentes listados para R^Z cuentan con sustento en los ejemplos de la descripción de la siguiente manera:

R^Z	Ejemplo No.
Metilo	44
Metoximetilo	35
Etoximetilo	70
4-fluorofenilmetilo	31
3-cianofenilmetilo	56
4-cianofenilmetilo	55
6-metoxipiridin-3il)metilo	69
4-ciano-2-fluorobencilo	74
(benciloxi)metilo	72
(ciclobutilmetoxi)metilo	93
(ciclohexiloxi)metilo	94
(5-fluoropiridin-2il)metilo	96
4-metoxifenilmetilo	98
(2-fluorofenoxi)metilo	75
(3-fluorofenoxi)metilo	77
(2-cianofenoxi)metilo	79
(3-cianofenoxi)metilo	80
(4-cianofenoxi)metilo	81
(4-ciano-2-fluorofenoxi)metilo	82
(5-fluoropiridin-2il)oximetilo	87
(5-fluoropirimidin-2il)oximetilo	88

(3-fluoropiridin-2il)oximetilo	89
(6-(metilaminocarbonil)piridin-3il)oximetilo	90
(6-(metilaminocarbonil)piridin-2il)oximetilo	91
4-(cianometil)fenilmetilo	53

Con base en los anteriores argumentos, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado tal como se presenta cuenta con la suficiente claridad y sustento en la descripción y evidentemente refleja una razonable generalización de la materia divulgada por la presente solicitud.

Por lo tanto, amablemente solicito que se dé por superada dicha objeción.

Con base en los argumentos anteriormente proporcionado, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente las objeciones de claridad y concisión del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. DESCRIPCIÓN.

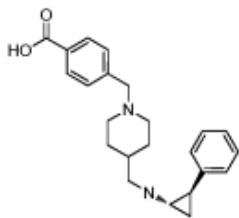
En relación con la descripción de la presente solicitud, el examinador asegura que ésta no divulga la invención de manera clara ni suficiente ya que la persona versada en la materia no estaría en capacidad de reproducir o ejecutar las composiciones farmacéuticas por combinación que comprendan alguno de los compuestos reclamados y un segundo agente activo.

Con respecto a esta objeción, amablemente manifiesto mi desacuerdo, en vista que las composiciones reclamadas sí cuentan con pleno sustento en la descripción, por ejemplo, en las líneas 11 a 14 de la página 73, en donde la solicitud divulga de la posibilidad de emplear los compuestos de la invención con otros agentes farmacéuticos adicionales, como por ejemplo quimioterapéuticos, en una composición.

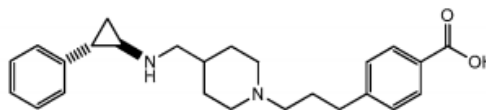
Con base en lo anteriormente descrito, me permito resaltar que la descripción de la presente invención divulga de manera suficiente y clara el objeto de la presente invención, de tal forma que una persona versada en la materia esté en capacidad de ejecutar o reproducir la invención con base en las enseñanzas de la descripción y su conocimiento previo, por lo que amablemente solicito que se den por superadas las objeciones a este respecto.

6. NOVEDAD.

Adicionalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicaciones 1, 2 y 4 carecen de novedad con respecto a las enseñanzas del documento **D1 (WO2012135113)**, específicamente por la divulgación de los ejemplos 26 y 30 de dicho documento, presentados a continuación:

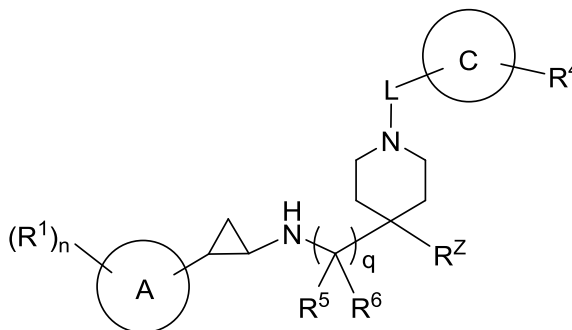


(Ejemplo 26)



(Ejemplo 30)

En conexión con el señalamiento anterior, atentamente me permito señalar que, con base en las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 ahora está dirigida a compuestos de la fórmula:



Con base en dicha modificación, es evidente que ninguno de los ejemplos 26 y 30 de D1 señalados por el examinador caen dentro del alcance de la reivindicación 1 modificada en vista de que el anillo C puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en contraste con los ejemplos 26 y 30 donde dicho anillo es un fenilo sustituido. Además, la reivindicación 1 modificada no define que R^Z pueda ser H, mientras que para los ejemplos 26 y 30 de D1 dicho sustituyente es H.

En este sentido, y con base en lo anteriormente señalado, atentamente me permito afirmar que **no sería correcto afirmar que el documento D1 divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales de los compuestos derivados de fenillociclopropilaminopiperidina abarcados por la fórmula Markush reclamada en la reivindicación 1 del capítulo presentado junto con el presente memorial, por lo que solicito amablemente que esta reivindicación junto con todas sus dependientes sean consideradas novedosas.**

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento citado, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

7. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 3 actualmente presentada y las reivindicaciones dependientes 5 a 26 y 39 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1 (WO2012135113)** y **D2 (W2011035941)**.

En conexión con lo anterior, el Examinador inicialmente afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 3 ya que divulga compuestos derivados de fenilciclopropilamina como inhibidores de la actividad demetilasa lisina específica, para el tratamiento del cáncer.

En este sentido, el Examinador indica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el compuesto reclamado presenta enlazado mediante un puente alquílico un anillo de azetidina al grupo fenilciclopropilamina, mientras que el compuesto divulgado en el documento D1 presenta en la misma posición un anillo de piperidina, logrando con esto que la actividad inhibitoria IC50 para los compuestos de la invención fuera menor o igual a 100nM o entre 100nM y 500nM.

Por otro lado, el examinador afirma que D2 divulga compuestos derivados de fenilciclopropilamina como inhibidores de la actividad de la demetilasa lisina específica que en su estructura presentan un anillo heterocíclico entre 4 a 6 miembros enlazado mediante un puente alquílico al radical fenilciclopropilamina, en donde dicho anillo es seleccionado de azetidil, pirrolidinil, piperidinil y morfolinil.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona versada en la materia se vería motivada a incluir las enseñanzas del documento D2 en lo divulgado por el documento D1, con la expectativa de llegar a la materia objeto de la reivindicación 3 de la presente solicitud.

Con base en todo lo anterior, el examinador afirma que las reivindicaciones 3 y sus dependientes serían obvias a la luz de los documentos citados, y por tanto carecerían de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito mencionar que, contrario a lo que afirma el Examinador, una persona normalmente versada en la materia no consideraría que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 anticipan y harían obvios los compuestos derivados de fenilciclopropilamina como inhibidores de la actividad demetilasa lisina específica tal como se describen en la presente invención.

En primer lugar, me permito señalar que, tal como se mencionó en el numeral 4.1 del presente memorial en referencia a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, la reivindicación 3 ha sido eliminada. Por lo tanto, en el capítulo reivindicatorio ahora presentado no se reclama un compuesto que incluya un anillo de azetidina.

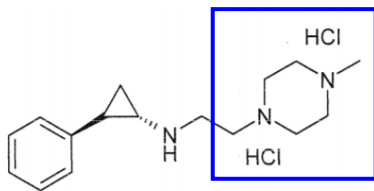
Ahora, con respecto al capítulo reivindicatorio modificado, me permito señalar que éste ahora está dirigido a una materia completamente diferente a la contenida en el documento D1, por lo que la persona versada en la materia no se vería inclinada a modificar los compuestos divulgados por dicho documento para llegar a la presente invención.

Aunado a lo anterior, tal como se mencionó en el numeral 6 del presente memorial con respecto a la novedad de la solicitud, los compuestos de los ejemplos 26 y 30 en D1 no presentan un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo en la posición equivalente al anillo C de la invención, sino que presentan un grupo fenilo. Además, dichos compuestos de D1, así como en su gran mayoría, presentan hidrógeno en la posición equivalente a R^Z , mientras que R^Z en los compuestos de la invención puede representar una gran variedad de grupos entre los cuales no se considera al hidrógeno como sustituyente; aquellos compuestos que no presentan hidrógeno en dicha posición (por ejemplo, los ejemplos 141 a 143) tienen un grupo $-COOH$ en dicha posición, sin embargo, D1 no divulga estudios de actividad biológica para éstos, por lo que no hay ninguna enseñanza que indique que la inclusión de un sustituyente $COOH$ y no hidrógeno en esta posición particular se prefiera en cualquier caso basándose en D1.

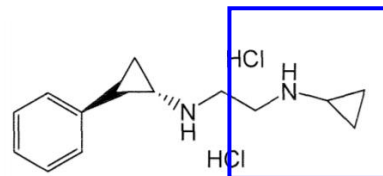
Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que una persona versada en la técnica reconocería fácilmente que los grupos R^Z reivindicados (que no incluyen grupos H o $COOH$) tienen propiedades electrónicas, estéricas y físicas completamente diferentes de H y $COOH$ descritas en D1. Por lo tanto y sin ninguna enseñanza o sugerencia por parte de D1, una persona versada en la materia no se habría visto inclinada a elegir esta posición particular para instalar estos sustituyentes R^Z completamente diferentes.

Por otro lado, y considerando las diferencias entre la invención y D1, me permito afirmar que las enseñanzas de D2 no subsanarían por completo las deficiencias de D1 para alcanzar la materia de la presente invención.

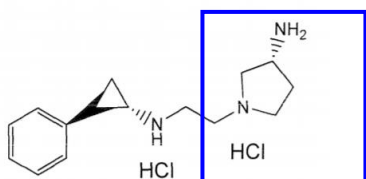
A este respecto, el examinador señala que los compuestos de D2 contienen un anillo heterocíclico entre 4 y 5 miembros, en los que dicho anillo se selecciona de azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino, y señala los ejemplos 1, 2, 4-6 y 8 de D2 presentados a continuación:



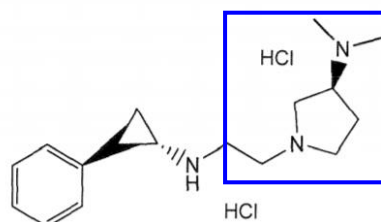
(Ejemplo 1);



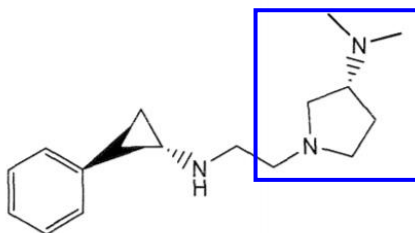
(Ejemplo 2);



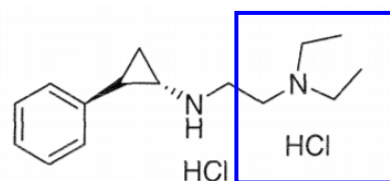
(Ejemplo 4);



(Ejemplo 5);



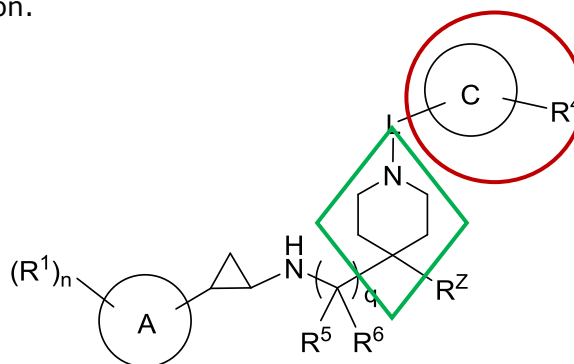
(Ejemplo 6); y



(Ejemplo

8).

Sin embargo, tal y como se mostró anteriormente mediante los recuadros azules, dichos compuestos señalados por el Examinador no contienen un anillo que corresponde al anillo C de los compuestos reivindicados, particularmente un anillo C que es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, como se define en las reivindicaciones modificadas (círculo rojo). Además me permito indicar que la mayoría de los compuestos descritos en D2 ni siquiera contienen el grupo piperidinilo (rombo verde) presente en los compuestos de la invención.



Por lo tanto, al tener los compuestos de D2 características estructurales completamente diferentes de los compuestos reivindicados en la presente solicitud, la persona versada en la materia no consideraría las enseñanzas de dicho documento, y mucho menos combinarlos con las enseñanzas de D1, para llegar a los compuestos de la invención.

Consecuentemente, no es correcto por parte del examinador afirmar que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a usar los sustituyentes correspondientes a R² enseñados en D2 para modificar los compuestos de D1, y con esto obtener los compuestos del capítulo reivindicatorio modificado.

Con base en los argumentos anteriormente proporcionados, es evidente que **ninguno de los documentos D1 y D2, por separado o en combinación, conducirían a la persona versada en la materia a obtener los compuestos derivados de fenillociclopropilaminopiperidina útiles como inhibidores de la LSD1 en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, tal como se reclama en el capítulo reivindicatorio aquí presentado**, y por lo tanto de ninguna manera puede afectar el nivel inventivo de la solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

8. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al **Oficio N° 3024**.

9. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos derivados de fenillociclopropilaminopiperidina útiles como inhibidores de la LSD1 en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos derivados de fenilociclopropilaminopiperidina que son objeto de la solicitud en estudio son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **186 a 192** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **29 reivindicaciones**.

11. Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

12. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com

notificacionespatentes@lloredacamacho.com