

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 forma, notificada mediante el Oficio No. **10818 del 27 de julio de 2017**, en los siguientes términos:

I. Modificaciones a las reivindicaciones

En primer lugar, el solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio donde las nuevas reivindicaciones 12 a 15, correspondientes a las antiguas reivindicaciones 19 a 22, fueron enmendadas para indicar en la parte pertinente, “*R² es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2- tricloroetoxycarbonilo (Troc).*”

Así mismo, las nuevas reivindicaciones 16 a 21, correspondientes a las antiguas reivindicaciones 23 a 28, fueron enmendadas para indicar en la parte pertinente, “*R³ y R⁴ son*

cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno (-CH₂-), dimetilmetileno (-C(CH₃)₂-) o bencilideno.”

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones 17 a 20, correspondientes a las antiguas reivindicaciones 24 a 27, fueron enmendadas para indicar en la parte pertinente, “ R^5 es un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).”

Sumado a lo anterior, se aclara que las nuevas reivindicaciones 9 y 10, correspondientes a las antiguas reivindicaciones 10 a 11, fueron enmendadas para corregir su dependencia.

Finalmente, se hace énfasis en que las antiguas reivindicaciones 9 y 12 a 17 fueron canceladas.

II. Reivindicaciones relativas a un uso

- El uso de la(s) reivindicación(es) 9 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14.

En respuesta a este requerimiento, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde la cláusula 9 ha sido eliminada.

III. Excepción de la Patentabilidad

- El objeto de las reivindicaciones 12 - 17 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que se refiere a métodos de tratamiento.

En procura de superar este requerimiento, el solicitante ha removido las reivindicaciones 12 a 17 del capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial.

IV. **Reivindicaciones**

- Las reivindicaciones 3, 4 y 5 no se encuentran debidamente definidas puesto que una forma cristalina se debe identificar y definir con el patrón de difracción de rayos X en polvo de al menos 10 picos. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

Respetuosamente, el solicitante hace énfasis en que no existe una regla universal de que un determinado número de picos de XRPD debe ser mencionado en una reivindicación para caracterizar suficientemente una forma sólida cristalina. Tres o seis picos XRPD son comúnmente aceptados por muchas oficinas de patentes de todo el mundo, como suficientes para describir una forma sólida cristalina.

De hecho, el requisito del examinador de "10 picos de intensidad de XRPD" es poco realista pues el examinador ignora el hecho que algunos patrones de XRPD pueden contener menos de 10 picos de XRPD que se distinguen del ruido de fondo y, por lo tanto, es imposible cumplir con el requisito arbitrario de "10 picos de intensidad XRPD".

Adicionalmente, la Guía de Examinadores emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio señala en su página 69, bajo el numeral 2.6.1, titulado "Contenido de las reivindicaciones" que: *"Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención."*

En el caso que nos ocupa, las formas cristalinas que se desean reclamar se caracterizan por comprender los 5 picos mencionados en las reivindicaciones 3, 4 y 5, que son los picos que las hacen novedosas. Siendo así, no hay necesidad de especificar o mencionar otros picos, pues ellos son suficientes para distinguir la forma cristalina de la presente invención de otras formas del mismo compuesto.

En este orden de ideas, la presente solicitud es clara, toda vez que cinco picos son suficientes para distinguir una forma cristalina del compuesto reivindicado de otras formas existente de dicho compuesto. Véase, por ejemplo, las líneas 15 a 16 de la página 42 de la memoria descriptiva, en el que la Forma 8 está definida por cinco picos XRPD 8.1, 14.6, 16.3, 16.6 y 26.1 ° y se comparan con el párrafo donde la Forma 9 está definida por cinco picos XRPD 5.8, 9.3, 19.5, 25.7, y 26.4°.

Además, si estas nuevas formas cristalinas tienen un efecto inesperado, la forma mencionada es también inventiva. En consecuencia, la forma cristalina debe ser patentada, dado que tal forma cristalina cumple todos los requisitos de patentabilidad.

- El capítulo reivindicatorio no es claro cuando menciona que los grupos R^1 a R^6 corresponden a grupos protectores, pero no especifica cuales grupos protectores pueden ser empleados. Adicionalmente no se especifica las condiciones de reacción de los diferentes procesos reclamados. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

El solicitante manifiesta su total desacuerdo en relación con la anterior objeción. Sin embargo, en procura de agilizar el proceso de concesión de la presente solicitud, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado para indicar que los radicales R^2 , R^5 y R^6 son grupos protectores N-acilo. El grupo protector N-acilo se selecciona a partir de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

R^3 y R^4 son cada uno grupos protectores independientes, o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$) o bencilideno. Con respecto a " R^3 y R^4 , ellos son cada uno grupos protectores independientes", un experto en la técnica conocerá qué grupos pueden usarse como grupos protectores. Nuevamente se hace énfasis en que estos métodos son de síntesis estándar y no existe obligación de enseñar lo que ya se conoce en la técnica, según el numeral 2.6.1 de la Guía de Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

La Oficina afirma que las reivindicaciones no son claras porque no se definen las condiciones de reacción de los distintos procesos reivindicados. A este respecto, el solicitante argumenta que estos son métodos de síntesis estándar y una persona experta en la técnica conocería las condiciones exactas de uso. Además, las condiciones generales para cada tipo de reacción se proporcionan en la descripción entre las páginas 69 a 102. En la página 69 de la memoria descriptiva se hace énfasis en que *“Una entidad química que comprende el Compuesto 1 se puede preparar por métodos conocidos para el experto en la técnica y/o mediante referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos que siguen.”* Así mismo, se suministran ocho ejemplos en la descripción que ejemplifican las rutas sintéticas descritas aquí y que proporcionan condiciones ejemplares para las reacciones y posibles grupos protectores. Véanse las páginas 140 a 188 de la memoria descriptiva.

Además, en la página 240 se afirma que "La patente y la bibliografía científica a la que se hace referencia en la presente establecen conocimiento disponible para los expertos en la técnica. Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención."

V. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 21 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. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda a publicar y a realizar el estudio de patentabilidad de la solicitud de la referencia.

VII. NOTIFICACIONES

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

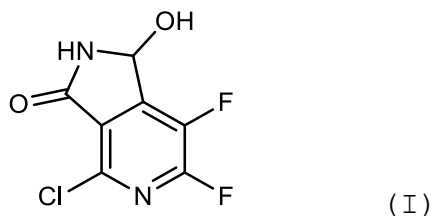
Del Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,


MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73.583 del C.S. de la J.

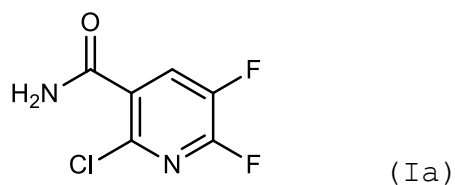
REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que es citrato de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona.
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es sustancialmente cristalino.
3. El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado por 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° $\pm$ 0.2 grados.
4. El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado por un patrón de XRPD usando radiación Cu K α que comprende picos en ángulos 2 θ de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9, 19.2 y 20.7° $\pm$ 0.2 grados.
5. El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado por un patrón de XRPD usando radiación Cu K α que comprende picos en ángulos 2 θ de 4.7, 9.4, 16.6, 17.4, 18.9, 19.2, 20.7 y 23.0° $\pm$ 0.2 grados.
6. El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado por un patrón de XRPD usando radiación Cu K α que comprende picos en ángulos 2 θ de 4.7, 9.4, 13.0, 13.8, 14.1, 16.6, 17.4, 18.4, 18.9, 19.2, 20.7, 23.0, 23.3, 23.6 y 25.0° $\pm$ 0.2 grados.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto no es higroscópico.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que es una forma de dosificación seleccionada de una cápsula y un comprimido.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, donde la forma de dosificación es un comprimido.
11. Un método para hacer un compuesto de Fórmula I

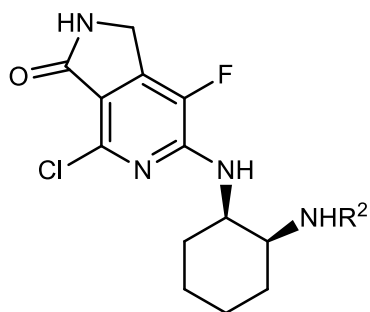


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia



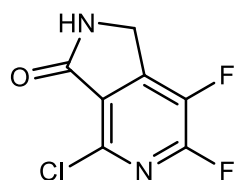
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un reactivo de formilación.

12. Un método para hacer un compuesto de Fórmula II



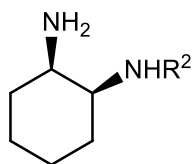
(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), que comprende:
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa



(IIa)

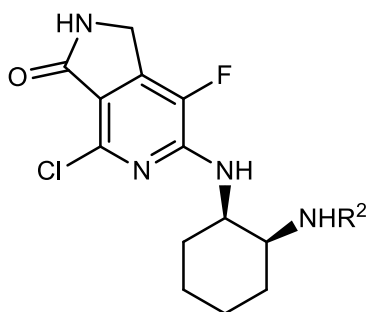
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un compuesto de Fórmula IIb



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

13. Un compuesto de fórmula II

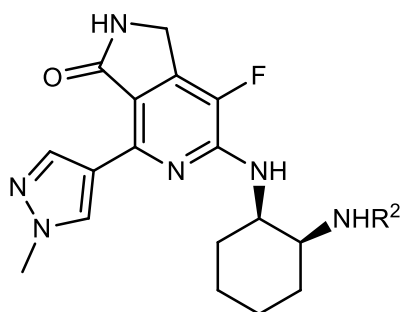


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-

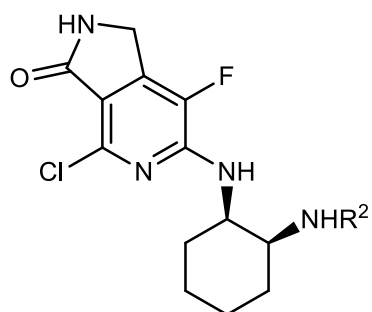
(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

14. Un método para hacer un compuesto de Fórmula III



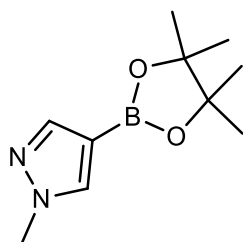
(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), con un compuesto de Fórmula IIIa

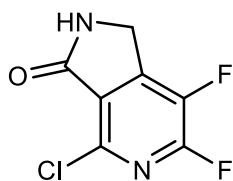


(IIIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

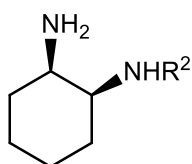
15. Un método para hacer 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa



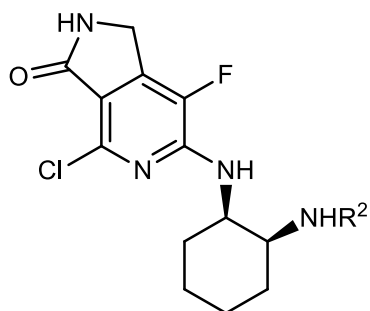
(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un compuesto de Fórmula IIb



(IIb)

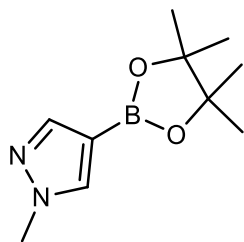
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc) para proporcionar un compuesto de Fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-

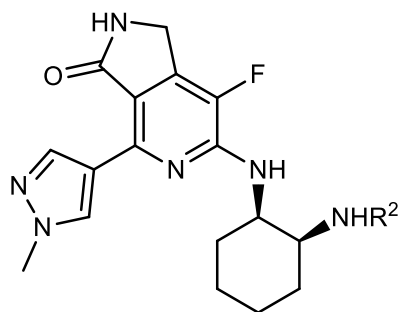
fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc);

(ii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula IIIa



(IIIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para proporcionar un compuesto de Fórmula III;



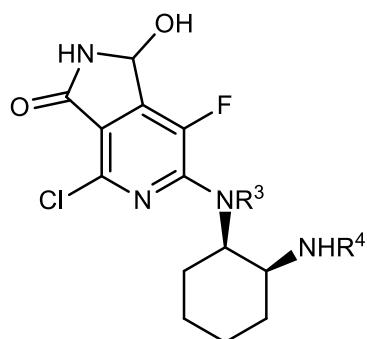
(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R² es un grupo protector N-acil seleccionado del grupo que consiste de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-

fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-
(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-
tricloroetoxycarbonilo (Troc);

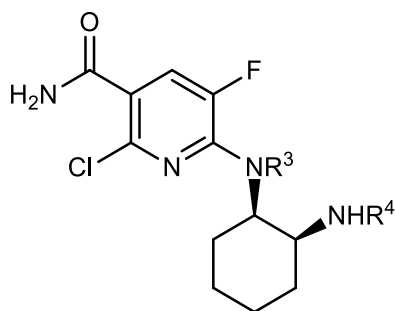
(iii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III con un agente de desprotección.

16. Un método para hacer un compuesto de Fórmula IV



(IV)

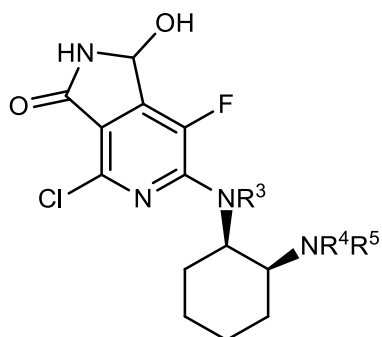
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ y R⁴ son cada uno independientemente grupos protectores o R³ y R⁴ juntos son un alquileo C₁₋₄, seleccionado a partir de metileno (-CH₂-), dimetilmetileno (-C(CH₃)₂-) o bencilideno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IVa



(IVa)

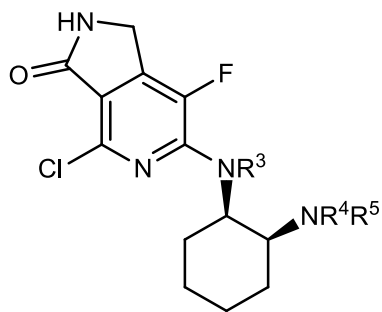
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ y R⁴ son cada uno independientemente grupos protectores o R³ y R⁴ juntos son un alquileo C₁₋₄, seleccionado a partir de metileno (-CH₂-), dimetilmetileno (-C(CH₃)₂-) o bencilideno, con un reactivo de formilación.

17. Un compuesto de Fórmula IV

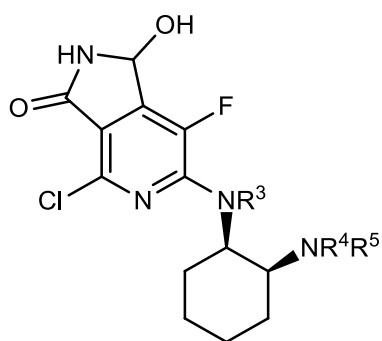


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$) o bencilideno y R^5 es un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

18. Un método para hacer un compuesto de Fórmula V



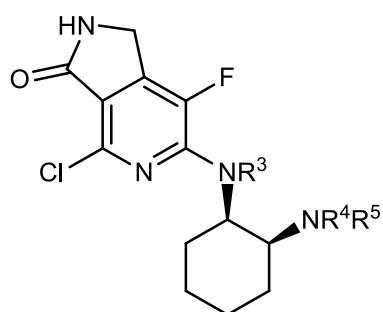
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$) o bencilideno y R^5 es un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), que comprende reducir un compuesto de Fórmula (IV)



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$) o bencilideno y R^5 es un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), en condiciones de reducción.

19. Un compuesto de Fórmula V

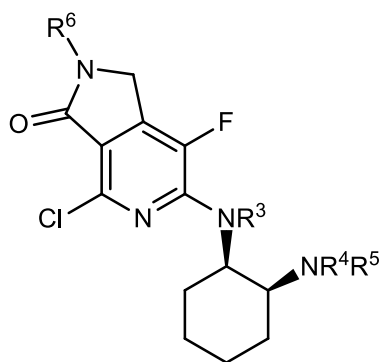


(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$) o bencilideno y R^5 es un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-

fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

20. Un método para hacer 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende desproteger un compuesto de Fórmula VI

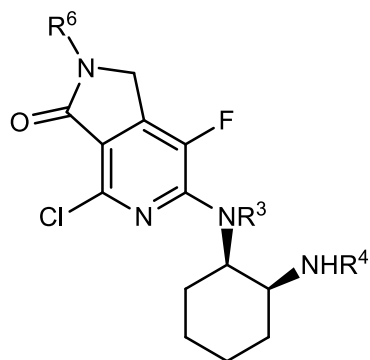


(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un alquileo C_{1-4} , seleccionado a partir de metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$) o bencilideno y R^5 y R^6 es cada uno independientemente un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-

tricloroetoxicarbonilo (Troc), en condiciones de desprotección.

21. Un compuesto de Fórmula VI



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ y R⁴ son cada uno independientemente grupos protectores o R³ y R⁴ juntos son un alquileo C₁₋₄, seleccionado a partir de metileno (-CH₂-), dimetilmetileno (-C(CH₃)₂-) o bencilideno y R⁵ y R⁶ es cada uno independientemente un grupo protector N-acilo seleccionado a partir de metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Aloc), 9- fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc).