

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC. -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR ASK1".-Clase C07D 401/14.-Expediente número NC2017/0006099.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en línea de Julio 17 de 2017.

2. Con el fin de dar respuesta al Oficio **Nº 10265** emitido por la Dirección de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:

3. **REIVINDICACIONES.**

3.1. **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 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 del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Las reivindicaciones **1, 6, 11, 16, 21, 26, 32, 38, 43, 48, 53, 58, 63, 68, 73 y 78** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron modificadas para incluir los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo de cada Forma del Compuesto I, datos que se encuentran sustentados en el capítulo descriptivo.

- ✓ Las reivindicaciones **2, 3, 5, 7, 8 10, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 31, 33, 34, 37, 39, 40, 42, 44, 45, 47, 49, 50 52, 54, 55, 57, 59, 60, 62, 64, 65, 67, 69, 70, 72, 74, 75, 77, 79, 80 y 83 a 91** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.
- ✓ Cambio en el orden de enumeración y dependencia de las reivindicaciones **4, 6, 9, 11, 14, 16, 19, 21, 24, 26, 29, 30, 32, 35, 36, 38, 41, 43, 46, 48, 51, 53, 56, 58, 61, 63, 66, 68, 71, 73, 76, 78, 81 y 82** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, las cuales corresponden en el nuevo capítulo reivindicatorio a las reivindicaciones 2 a 35.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 35 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPITULO REIVINDICATORIO.**

En relación a las objeciones planteadas por ese Despacho, el señor Examinador menciona lo siguiente:

- *“Las reivindicaciones 1 a 10 hacen referencia a las formas cristalinas I y II del compuesto de fórmula I, las cuales no se encuentran debidamente identificadas, ya que hace referencia a figuras.”*

Respecto a la mencionada objeción, me permito llamar la atención al examinador sobre las modificaciones realizadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, en donde se han eliminado las reivindicaciones que hacen referencia a las figuras. Por tanto, amablemente solicito dicha objeción sea reconsiderada.

- *“Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:*
 - 1. 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.*
 - 2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) medido entre 5°, 2 θ hasta 90°, 2 θ . (por lo menos 10 picos)*
 - 3. Las espectroscopías Raman e Infrarroja.*
 - 4. La espectroscopía RMN-13C.*
 - 5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC”*

Respecto a dicha objeción, me permito mencionar que las nuevas reivindicaciones 1 a 35 describen más de 10 picos del difractograma de rayos X en polvo para cada una de las formas del compuesto I reivindicadas en el capítulo reivindicatorio, junto con los datos de las curvas calorimétrica de diferencial de barrido de cada uno. Por ende, amablemente solicito al examinador de por superada dicha objeción.

- *"No obstante que este examen se hizo a las 10 primeras reivindicaciones canceladas, se observa que el capítulo reivindicatorio incluye métodos de tratamiento, de acuerdo al art. 20 de la Decisión 486."*

Respecto a la anterior objeción, me permito señalar que las reivindicaciones que hacen referencia a métodos de tratamiento fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, amablemente solicito dicha objeción sea reconsiderada.

5. **PAGO DE TASAS.**

El señor Examinador señala la necesidad de que se pague la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada. En respuesta a lo anterior, me permito expresar que el pago por las reivindicaciones adicionales **11 a 35** que comprenden el nuevo capítulo reivindicatorio se efectuó por pago en línea a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **87 a 92** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado que consta de **35 reivindicaciones** y que reemplaza al actualmente presentado.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

8. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES:

1. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma I del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.9, 10.0, 13.1, 13.9, 15.0, 16.7, 17.8, 18.6, 18.8, 21.3, 21.6, 22.2, 22.8, 23.7, y $29.0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
2. La Forma I del Compuesto I según la reivindicación 1, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.
3. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma II del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 9.9, 10.0, 11.2, 11.7, 11.8, 12.6, 14.3, 15.6, 16.6, 17.4, 17.8, 18.3, 18.8, 22.5, 22.8, 23.7, 27.1, 27.4, 28.2, y $28.4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
4. La Forma II del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 92 °C, una endoterma a aproximadamente 160 °C, una exoterma a aproximadamente 166 °C y una endoterma a aproximadamente 200 °C.
5. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma III del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 5.1, 10.2, 11.4, 16.9, 18.4, 19.5, 21.1, 21.6, 21.9, 22.2, 23.9, 24.5, 25.3, 26.3, y $26.6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
6. La Forma III del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que

comprende una endoterma a aproximadamente 92 °C, una exoterma a aproximadamente 150 °C y una endoterma a aproximadamente 203 °C.

7. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma IV del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 7.2, 12.6, 13.8, 14.3, 14.8, 15.9, 17.7, 18.0, 18.4, 19.2, 19.3, 21.5, 23.4, 23.9, 25.2, 25.9, 27.3, y 28.6 °2 θ $\pm$ 0,2 °2 θ , según se determina en un difractómetro usando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
8. La Forma IV del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 62 °C, una endoterma a aproximadamente 147 °C, una exoterma a aproximadamente 153 °C y una endoterma a aproximadamente 204 °C.
9. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma VI del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.8, 10.3, 10.9, 15.2, 16.1, 18.1, 18.3, 18.6, 23.2, 23.3, 23.5, 26.1, 28.5, y 28.8 °2 θ $\pm$ 0,2 °2 θ , según se determina en un difractómetro usando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
10. La Forma VI del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.
11. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma VII del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.2, 14.2, 18.0, 21.7, y 22.9 °2 θ $\pm$ 0,2 °2 θ según se determina en un difractómetro usando radiación Cu- K α A una longitud de onda de 1,5406 Å.

12. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.
13. La Forma VII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende además una endoterma a aproximadamente 147 °C.
14. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma VIII del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.4, 14.6, 15.0, 16.8, 19.3, 20.4, y 24.3 °2 θ $\pm$ 0,2 °2 θ según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
15. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 14 caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 203 °C.
16. La Forma VIII del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende además una endoterma a aproximadamente 75°C.
17. 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma IX del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 6.9, 10.1, 14.3, 21.0, 23.7, 24.8, y 26.9 °2 θ $\pm$ 0,2 °2 θ según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
18. La Forma IX del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 91 °C.
19. Esilato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Esilato del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que

- comprende los siguientes picos 8.9, 10.5, 10.6, 11.4, 12.9, 14.5, 16.0, 17.6, 18.6, 19.8, 20.9, 21.3, 23.6, 24.7, 25.9, y 29.3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
- 20.** La Forma I del Esilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 221 $^{\circ}\text{C}$.
- 21.** Fumarato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I de Fumarato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 7.5, 8.0, 10.2, 11.8, 12.1, 14.6, 16.0, 16.6, 16.8, 18.6, 18.9, 19.5, 20.1, 23.2, 23.6, 23.8, 24.3, 24.6, 25.6, 26.1, 27.8, y 30.3 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
- 22.** La Forma I de Fumarato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 130 $^{\circ}\text{C}$.
- 23.** Glicolato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I de Glicolato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 7.5, 10.9, 14.8, 15.1, 17.1, 17.2, 20.4, 20.8, 21.6, 21.8, 22.0, 22.2, 23.1, 23.6, 24.6, 25.2, 25.5, y 28.6 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
- 24.** La Forma I de Glicolato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 148 $^{\circ}\text{C}$.
- 25.** Clorhidrato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del HCl del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que

comprende los siguientes picos: 8.2, 9.7, 12.0, 14.1, 14.4, 14.6, 15.3, 19.3, 19.6, 19.8, 21.6, 23.9, 26.0, 26.1, 26.3, y $28.8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

26. La Forma I del HCl del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 77 °C y una endoterma a aproximadamente 191 °C.
27. Maleato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Maleato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.7, 9.0, 9.1, 10.4, 13.0, 13.5, 14.2, 14.9, 16.8, 17.9, 18.4, 19.7, 20.0, 23.2, 23.5, 25.5, 25.7, 26.5, y $26.6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
28. La Forma I del Maleato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 152 °C.
29. Mesilato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Mesilato del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 9, 10.5, 10.7, 11.9, 12.8, 14.9, 16.3, 17.4, 18.4, 20.1, 20.9, 21.2, 21.6, 23.9, 24.5, 25.6, 25.8, 26.8, y $30.1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
30. La Forma I del Mesilato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma por debajo de 0 °C, una endoterma por debajo de 100 °C y una endoterma a aproximadamente 232 °C.
31. Oxalato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Oxalato del

Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 7.3, 9.5, 12.1, 12.2, 13.3, 13.5, 13.9, 17.9, 19.9, 20.3, 20.8, 21.4, 21.6, 22.2, 23.9, 24.5, 25.5, 25.7, y 26.0 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro usando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.

32. La Forma I del Oxalato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 216 °C.
33. Sulfato de 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalino (Forma I del Sulfato del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 7.1, 9.1, 9.3, 10.8, 12.2, 13.1, 13.4, 13.8, 17.0, 18.1, 18.2, 20.4, 21.0, 21.2, 25.4, 25.5, 26.9, 27.8, and 26.9 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu-K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
34. Una forma cristalina de sal seleccionada del grupo que consiste en Forma I del Adipato del Compuesto I, Forma I del Besilato del Compuesto I, Forma I del Edisilato del Compuesto I, Forma II del Edisilato del Compuesto I, Forma I del Gentisato del Compuesto I, Forma II del Gentisato del Compuesto I, Forma I del Glutarato del Compuesto I, Forma II del Glutarato del Compuesto I, Forma I del L-tartrato del Compuesto I, Forma II del L-tartrato del Compuesto I, Forma I del Propil Galato del Compuesto I, Forma I del Succinato del Compuesto I y Forma I del Tosilato del Compuesto I.
35. Una composición farmacéutica que comprende una o más formas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.