

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**COMPUESTOS DERIVADOS DE N-((3-(2,6-HALO-3,5-DIMETOXIFENIL)-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDIN[4,3-D]PIRIDO-7-IL)METIL)ACRILAMIDA COMO INHIBIDORES DE FGFR4**”.- Clase **C07D 471/04**.-Expediente número **NC2019/0009690**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 23 de enero de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **840** en relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el título 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 DE LA SOLICITUD

En primer lugar, el examinador afirma que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la invención definido en la descripción o las reivindicaciones, por lo que sugiere modificarlo.

En este sentido, y tal como lo sugiere el examinador, es deseo del solicitante cambiar el título de la solicitud como sigue:

**“COMPUESTOS DERIVADOS DE N-((3-(2,6-HALO-3,5-DIMETOXIFENIL)-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDIN[4,3-D]PIRIDO-7-IL)METIL)ACRILAMIDA
COMO INHIBIDORES DE FGFR4”**

De esta forma, el nuevo título refleja de manera más clara y adecuada todas las modalidades reclamadas del objeto de la invención, por lo que esta objeción queda completamente superada.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

Por otro lado, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado** que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el examinador en el Concepto Técnico. Dichas modificaciones se definen a continuación:

- Se limitó el alcance de la **reivindicación 1** actualmente presentada, de tal forma que ahora protege los compuestos de fórmula VI, para los cuales los sustituyentes son sustancialmente más restringidos.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 2 a 5 y 8 a 19** actualmente presentadas.
- Se ajustó la numeración y dependencia de las **reivindicaciones 6, 7 y 20 a 24** actualmente presentadas, de tal forma que ahora corresponden a las **reivindicaciones 2 a 8**.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a compuestos inhibidores de FGFR4 y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

Ahora, y con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio estudiado, el examinador realiza las siguientes observaciones:

- *"La reivindicación 1 no es clara ni concisa, en primer porque no todos los compuestos obtenibles a partir de todas las sustituciones posibles se encuentran comprendidos en la solicitud. Por otro lado, a partir de la indefinición de dichos sustituyentes, se incrementa la complejidad de la solicitud y por lo tanto, no se puede determinar de manera precisa cuál es el verdadero alcance de los compuestos que se desean proteger. En consecuencia, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados."*

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado ha sido sustancialmente limitado a los compuestos de Fórmula VI, cuyos

radicales se encuentran definidos por sustituyentes particulares, de tal forma que ahora refleja una razonable generalización de la materia que encuentra debido sustento en las enseñanzas de la descripción.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al definir el objeto de la invención, por lo que amablemente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 1 y 4 no son claras, ya que el término 'opcionalmente' no es limitativo y por tanto, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

Frente a esta objeción, por favor note que el término objetado no se encuentra presente en el capítulo reivindicatorio modificado, con lo cual esta objeción queda completamente superada.

Con base en lo anterior, me permito afirmar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador. Asimismo, dicho capítulo cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas del documento US20140296233 (**D1**) y WO2014011900 (**D2**).

Frente a esto, el examinador afirma que los documentos **D1 y D2** son el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan respectivamente tetrahidropirimidin-pirimidino acrilamidas y tetrahidropirimidin-pirido acrilamidas que inhiben FGFR4.

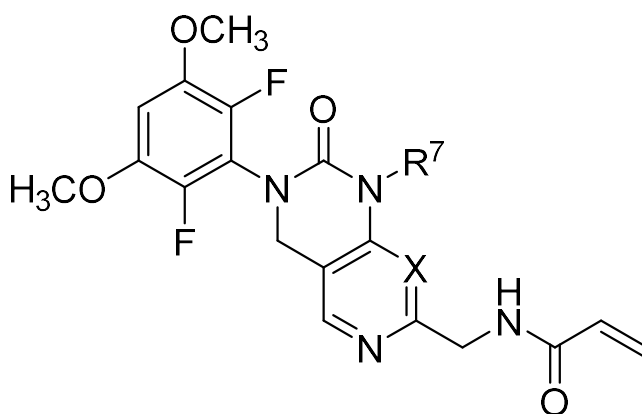
En la opinión del examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y los compuestos de D1 y D2 consiste en que el biciclo está unido por un metileno a la acrilamida, a lo cual no se identifica un efecto técnico asociado, por lo que el problema técnico que resuelve la presente solicitud sería el de proporcionar compuestos inhibidores de FGFR4 alternativos a los enseñados por D1 y D2.

Sin embargo, el examinador aclara que la persona normalmente versada en la materia, haciendo uso de sus conocimientos en estrategias de optimización farmacocinética, estaría motivada a extender la cadena que une la acrilamida al biciclo

para obtener compuestos alternativos a los divulgados por D1 y D2 preservando su actividad.

Por lo tanto, el examinador concluye que la obtención de los compuestos de la reivindicación 1 es obvia y, por ende, no tienen nivel inventivo. Asimismo, y en vista a que las reivindicaciones 2 a 24 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Frente a lo anterior, me permito resaltar en primer lugar que el capítulo reivindicatorio ha sido sustancialmente restringido, de tal forma que ahora se refiere a los compuestos de fórmula VI:



X es CH; y

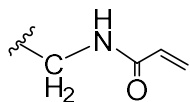
R⁷ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, cianometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo, 3-piridilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, 3,3-difluorociclobutilo, 2-metoxietilo, ciclopropilo, ciclopropilometilo, 2,2-difluoroetilo, bencilo, 3-fluorobenzilo, piridin-3-ilometilo, (1-metil-1H-pirazol-4-il)metilo, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metilo, (tetrahydrofuranil-3-il)metilo, 2-fluoroetilo, 4-piridilo, (piperidin-4-il)metilo, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, (1-metoxycarbonilpiperidin-4-il)metilo, (1-metilsulfonilpiperidin-4-il)metilo, tetrahidropiran-4-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, isobutilo, 1-(ciclobutilmetilo), o 4-metil-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida.

Así, me permito entonces afirmar que los documentos citados por el examinador no proporcionan las enseñanzas suficientes para que la persona versada en la materia se motive a modificar los compuestos divulgados y con esto llegar a la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado con el presente memorial.

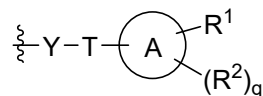
- **Argumentos con respecto al documento D1**

Con respecto al documento D1, y tal como lo indica el examinador, los compuestos de dicho documento difieren de los compuestos reclamados en el residuo de unión entre el núcleo bicíclico y el grupo acrilamida. Específicamente, los compuestos

reclamados presentan un grupo -CH₂-acrilamida como grupo de unión, mientras que los compuestos de D1 presentan un grupo completamente diferente:



resto acrilamida de los compuestos
reclamados

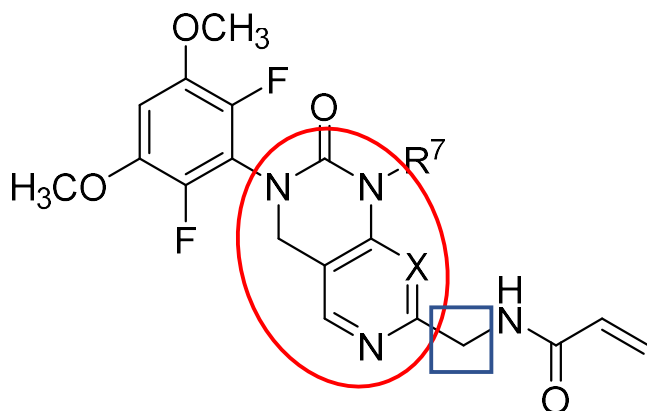


resto correspondiente en D1

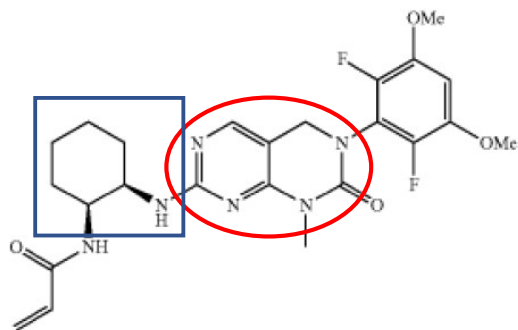
Así, el documento D1 enseña compuestos en donde Y-T es NR^a u O (D1, página 15), y la mayoría de los compuestos obtenidos (D1, Tablas 1 y 2) presentan un fenilo o ciclohexilo como anillo A, en donde dicho anillo puede presentar varios sustituyentes, incluyendo acrilamida.

Por el contrario, los compuestos de la invención presentan el resto CH₂-acrilamida el cual no presenta un anillo como el anillo A de los compuestos de D1, por lo que dicho resto en los compuestos de D1 difiere completamente del resto de los compuestos reclamados, aún incluso si el anillo A de D1 está sustituido por acrilamida. Además, la persona versada en la materia sabría que un grupo que comprende un anillo (como el anillo A de los compuestos de D1) presenta propiedades electrónicas y estéricas muy diferentes en comparación a compuestos que presente un grupo CH₂, como los compuestos de la invención.

Ahora, y con respecto al compuesto 143 de D1, el cual es utilizado por el examinador en su estudio de patentabilidad de la presente solicitud, me permito señalar que la estructura de dicho compuesto dista sustancialmente de la estructura de los compuestos reclamados:



Compuesto de fórmula VI



D1, compuesto 143

Así, dichas diferencias se listan a continuación:

- el núcleo bicíclico del compuesto 143 comprende cuatro nitrógenos en su estructura, mientras que el núcleo bicíclico de los compuestos de la invención presenta solamente tres nitrógenos (círculo rojo);
- el grupo NH-ciclohexilo en el compuesto 143 en lugar del grupo metileno de los compuestos reclamados (cuadro azul);

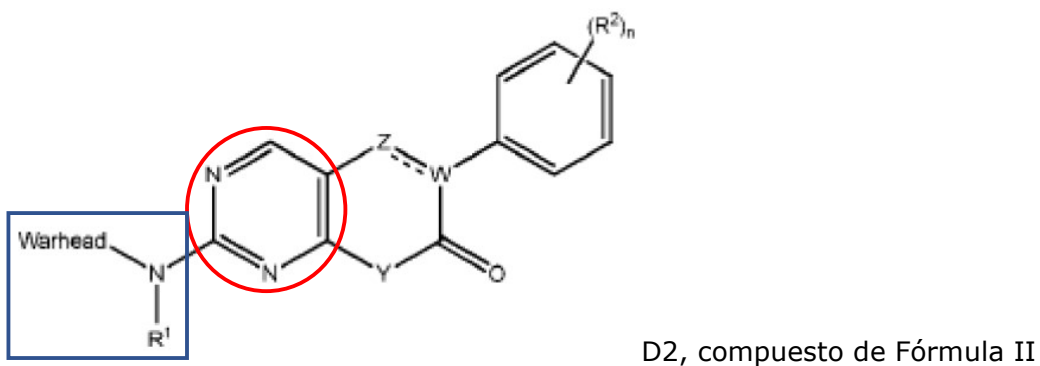
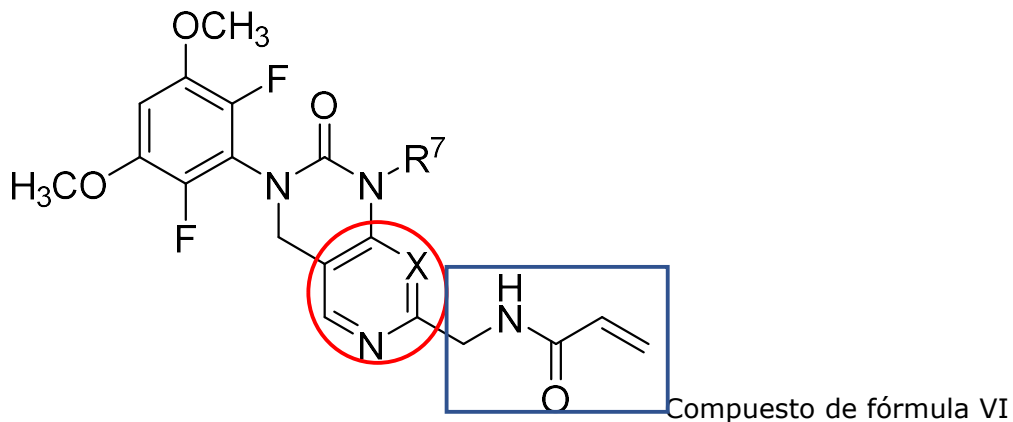
Por lo tanto, la persona versada en la materia no tendría motivación suficiente para modificar los compuestos de D1 con el fin de llegar a los compuestos reclamados, teniendo en cuenta que las modificaciones que, en opinión del examinador, resultarían obvias con base en el conocimiento general de la persona, implican un cambio significativo en las propiedades electrónicas y estéricas de los compuestos que podrían afectar a su vez la actividad de dichos compuestos.

• Argumentos con respecto al documento D2

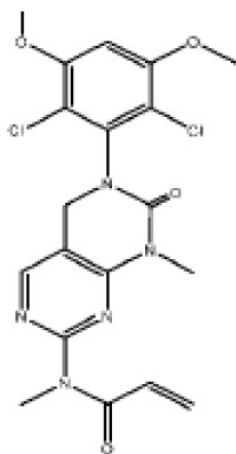
Por otro lado, y con respecto a los compuestos del documento D2, me permito señalar que estos no se solapan con los compuestos reclamados, ni siquiera considerando la divulgación general de dicho documento.

De esta forma, los compuestos de fórmula II de D2 requieren un anillo pirimidinilo en la estructura bicíclica, mientras que los compuestos reclamados presentan un anillo piridinilo en la estructura bicíclica (círculo rojo), por lo que los núcleos estructurales de los compuestos de D2 y los reclamados son diferentes. Además, los

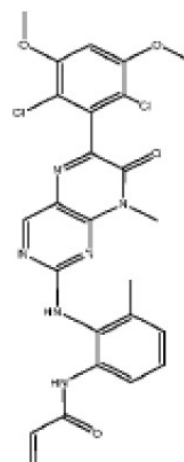
compuestos de D2 presentan un grupo NR¹-(warhead) unido al núcleo bicíclico, contrario a los compuestos reclamados que presentan un grupo metileno-acrilamida (cuadro azul):



Ahora, y frente a los Compuestos 14 y 45 de D2 mostrados a continuación:



D2, Compuesto 14



D2, Compuesto 45

me permito señalar que dichos compuestos presentan las diferencias arriba mencionadas frente a los compuestos reclamados y, además:

- El compuesto 14 no presenta un metileno entre el núcleo bicíclico y el grupo acrilamida;

- El compuesto 45 presenta un grupo NH-fenilo en lugar del metileno entre el núcleo bicíclico y el grupo acrilamida;
- El grupo acrilamida del compuesto 14 presenta un grupo N-metilo en lugar de N-H como los compuestos de la invención;
- El fenilo unido al núcleo bicíclico de los compuestos 14 y 45 esta sustituido por grupos cloro en lugar de grupos fluoro como en los compuestos de la invención.

En este sentido, es evidente que la persona versada en la materia habría tenido que realizar varias modificaciones a los compuestos divulgados por D2 para obtener los compuestos reclamados, por lo cual su obtención no resultaría obvia.

Con base en todo lo anterior, me permito entonces indicar que la persona versada en la materia no encontraría enseñanzas suficientes para obtener los compuestos reclamados a partir de las enseñanzas de los documentos D1 o D2, incluso con su conocimiento básico en la materia, por lo que la invención es inventiva.

Por lo tanto, 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.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y hace referencia en su totalidad a materia patentable al reclamar compuestos inhibidores de FGFR4, los cuales están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos inhibidores de FGFR4, que son objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser derivados de manera obvia por una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del arte previo, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **840**, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para el pago de un nuevo examen de patentabilidad, con el fin de que este Despacho pueda emitir un nuevo concepto técnico sobre la patentabilidad de la solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **63 a 66** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.

9. 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