

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 "**CICLOPROPILAMINAS COMO INHIBIDORES DE LSD1**". Clase **C07D 401/14**.-Expediente número **NC2019/0009689**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 23 de enero de 2020 y a mi solicitud de plazo del 7 de mayo de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **846** en relación con doble patentabilidad, la claridad y concisión del capítulo y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

En primer lugar, 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. Las modificaciones se resumen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** Toma como base la reivindicación 1 actualmente presentada donde se especificó que el anillo C es azetidínico o piperidínico y se restringieron las definiciones para los radicales R. Estas modificaciones encuentran pleno sustento en las páginas 35 y 40 a 42 de la descripción de la solicitud.
- **Nuevas reivindicaciones 2 a 7, 10, 13 a 20, 24 a 29:** Corresponden a las reivindicaciones 2 a 7, 10 a 18, 22 a 27 actualmente presentadas.
- **Nuevas reivindicaciones 8 y 9:** Toman como base las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas, las cuales se modificaron de acuerdo a la nueva

reivindicación 1, por lo que ahora reclaman compuestos de acuerdo a las reivindicaciones precedentes donde el anillo C es azetidinilo o piperidinilo.

- **Nueva reivindicación 11:** Corresponde a una nueva reivindicación que reclama un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones precedentes donde "*R³ es seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, donde dicho alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros está cada uno sin sustituir o sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CF₃, CN, OH, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(i-Pr), and CONH(CH(CH₃)(CF₃))*". Esta modificación encuentra pleno sustento en la página 34 de la descripción de la solicitud.

- **Nueva reivindicación 12:** Corresponde a una nueva reivindicación que reclama un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones precedentes donde "*cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} es seleccionado independientemente de H y alquil C₁₋₆*". Esta modificación encuentra pleno sustento en la página 37 de la descripción de la solicitud.

- **Nueva reivindicación 21:** Toma como base la reivindicación 19 actualmente presentada donde se eliminaron los compuestos (1-{4-[(trans-2-fenilciclopropil)amino]piperidin-1-il}ciclobutil)acetonitrilo, [1-(3-{[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo, N-{[1-(1-Metilpiperidin-4-il)azetidin-3-il]metil}-trans-2-fenilciclopropanamina, trans-2-fenil-N-{[1-(1-fenilpiperidin-4-il)azetidin-3-il]metil}ciclopropanamina, 1-fenil-4-(3-{[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil}azetidin-1-il)ciclohexancarbonitrilo y [1-(4-{[(trans-2-fenilciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)ciclobutil]acetonitrilo.

- **Nueva reivindicación 22:** Toma como base la reivindicación 20 actualmente presentada donde se eliminaron los compuestos ácido {1-[4-(4-fluorobenzil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético, ácido {1-[4-(metoximetil)-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético, ácido {1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético, N,N-dimetil-2-{1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetamida, N-metil-2-{1-[4-metil-4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acetamida, 3-(cianometil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-1-sulfonamida, N,N-dimetil-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acetamida y N-metil-2-[1-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)ciclobutil]acetamida.

- **Nueva reivindicación 23:** Toma como base la reivindicación 21 actualmente presentada donde se eliminó el compuesto ácido {1-[4-({[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclobutil}acético.
- **Nueva reivindicación 30:** Toma como base la reivindicación 28 actualmente presentada, y reclama una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **30 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1 que cuentan con pleno sustento en la descripción.

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

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

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

- *"Las reivindicaciones 28 a 33 no son concisas puesto que la materia que se pretende proteger en esencia es una sola relativa a la composición farmacéutica de los compuestos que las preceden. Por lo tanto se sugiere dejar una sola reivindicación que reclame una composición farmacéutica que contenga cualquier compuesto de la invención, más sus auxiliares de formulación o excipientes."*

Respecto a esta objeción, me permito señalar que el solicitante ha seguido la sugerencia del examinador, por lo que ahora hay una única reivindicación (nueva reivindicación 30) que se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos reclamados en las reivindicaciones precedentes.

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es conciso en la materia que reclama, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por completo las objeciones del Señor Examinador cumpliendo así a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. DOBLE PATENTABILIDAD

En este aspecto, el Examinador señala que: *"en la reivindicación 20 de la presente solicitud divisional reclaman el compuesto: "3-(cianometil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-1-sulfonamida", el cual se encuentra comprendido en la solicitud parental NC2016/0001337, por lo que es necesario retirarlo de la materia de la solicitud divisional, so pena de incurrir en doble patentabilidad".*

Con relación a esta objeción me permito señalar que el compuesto 3-(cianometil)-3-(4-{[(1R,2S)-2-fenilciclopropil]amino}piperidin-1-il)azetidin-1-sulfonamida fue eliminado de la reivindicación 20 (nueva reivindicación 22), por lo que la presente solicitud divisional no incurre en doble patentabilidad con la solicitud parental NC2016/0001337.

Teniendo en cuenta lo anterior solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

5. NIVEL INVENTIVO.

El Examinador considera que la materia reclamada carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** "*Cyclopropylamines as LSD1 inhibitors*" (WO2012135113) y **D2** "*(Hetero)aryl cyclopropylamine compounds as LSD1 inhibitors*" (CA2849564).

En primer lugar, el Examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga compuestos derivados de heteroarilciclopropilamina que actúan como inhibidores LSD1.

Así, el Examinador afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, con respecto a los compuestos de **D1**, consiste en que para los compuestos de la solicitud el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, azetidino, o piperidino, mientras que para los compuestos del documento D1, el sustituyente cíclico es un fenilo.

El Examinador afirma que no hay un efecto asociado a dicha diferencia.

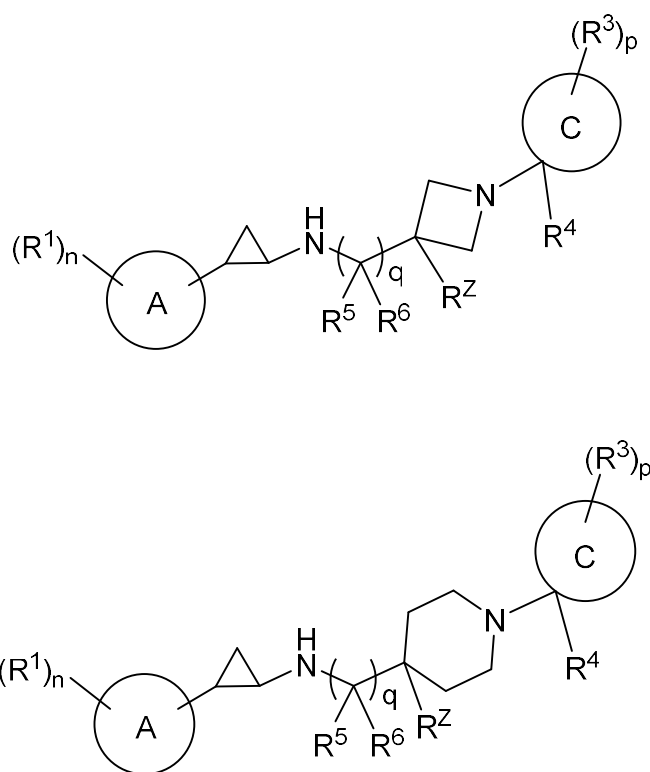
Asimismo, el Examinador menciona que el documento **D2** ya realizaba sugerencias adecuadas en las sustituciones, para llegar a los compuestos de la presente invención. En este sentido, el Examinador asegura que en **D2** se divulgan compuestos de (hetero) aril ciclopropilamina, que actúan como inhibidores LSD1 en la prevención de cáncer o en una enfermedad o afección neurológica o una infección viral y que en su fracción sustituyente mencionada como "D", se sugiere el grupo cicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

En consecuencia, el Examinador afirma que la persona versada en la materia estaría motivada a adicionar las sugerencias de sustituyentes tipo cicloalquilo de 4 a 7 miembros revelados en el documento **D2** en los compuestos del documento **D1**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual concluye que el objeto de la invención sería obvio.

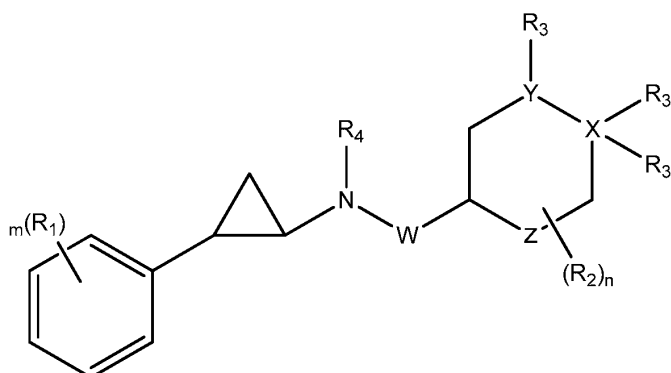
Igualmente, el Examinador asegura que las reivindicaciones dependientes 2 a 34 no mencionan características inventivas adicionales, por lo que tampoco pueden considerarse inventivas.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el Examinador, las ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1, objeto de la presente solicitud no pueden deducirse de manera obvia a partir de los documentos mencionados.

En primer lugar, me permito señalar que en la reivindicación 1, la cual define el alcance de la solicitud, se restringieron sustancialmente las definiciones de los radicales R y se especificó que el anillo C es azetidino o piperidino para las siguientes fórmulas reclamadas:



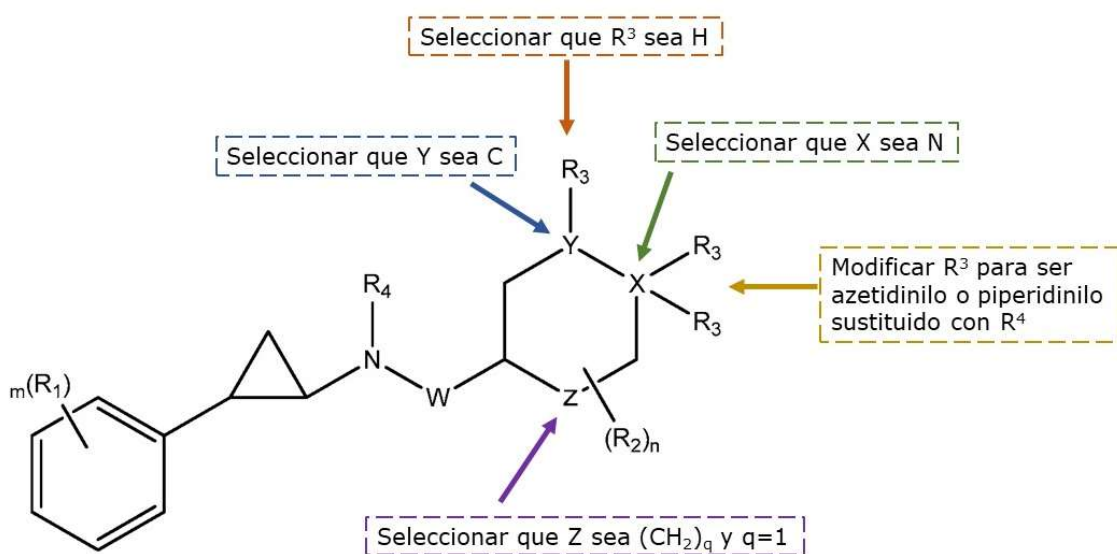
Asimismo, me permito señalar que el documento **D1** se refiere a compuestos de fórmula I, tal como se muestra a continuación:



En este sentido, me permito afirmar que los compuestos de la nueva reivindicación 1 no se solapan ni siquiera genéricamente con los compuestos divulgados por **D1**. De hecho, **D1** define R^3 como arilo, heteroarilo o uno de varios grupos no cíclicos. Por lo tanto, el radical R^3 de **D1** no puede ser un grupo heterocicloalquilo no aromático.

Por el contrario, el anillo C de los compuestos reclamados por la presente solicitud (correspondiente a R^3 de **D1**) es un anillo no aromático, específicamente, un anillo azetidínico o piperidínico.

Además, me permito resaltar que, para llegar a los compuestos reclamados a partir del compuesto de Fórmula I de **D1**, una persona experta en la técnica tendría que hacer las siguientes selecciones y modificaciones:



- 1) seleccionar que Z sea $(CH_2)_q$;
- 2) seleccionar que q sea 1;
- 3) seleccionar que YR^3 sea CH;
- 4) seleccionar que X sea N;
- 5) modificar R^3 para que sea heterocicloalquilo monocíclico;

6) modificar la definición de R^3 de modo que el grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros esté sustituido (por ejemplo, con al menos R^4 y, opcionalmente, $(R^3)_p$ de las reivindicaciones actuales).

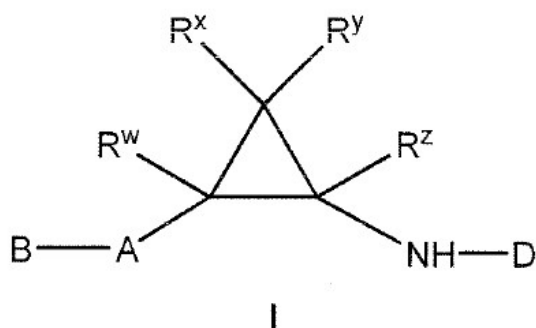
En este sentido, me permito señalar que el examinador no ha proporcionado ninguna razón por la cual una persona versada en la materia estaría motivada para hacer las selecciones y modificaciones mencionadas anteriormente. Sin ninguna enseñanza o sugerencia de **D1**, una persona experta no tendría motivación para preparar compuestos que tengan el grupo heterocicloalquilo monocíclico mencionado, y mucho menos sustituir estos grupos con R^4 tal como los reclama el capítulo reivindicatorio modificado.

Asimismo, me permito señalar que las selecciones y modificaciones anteriores solo aplican a la fórmula IVb (análogo de piperidina) de la nueva reivindicación 1. De hecho, ninguna modificación a la fórmula I de **D1** daría como resultado la fórmula IVa de la nueva reivindicación 1 (análogo de azetidina), ya que el anillo más pequeño que puede estar conectado a W en la Fórmula I es un anillo de 5 miembros, donde $Z = (CH_2)_q$; $q = 0$; $Y = C$; y $X = N$.

Por lo tanto, es evidente que el documento **D1** no enseña, sugiere o anticipa los compuestos reclamados por la nueva reivindicación 1. Como las reivindicaciones 2 a 30 dependen de la reivindicación 1 y, por lo tanto, están sujetas a las características de la reivindicación 1, es evidente que tampoco son enseñadas, sugeridas o anticipadas por el documento **D1**.

Por otro lado, me permito señalar que el documento **D2** no resuelve las deficiencias del documento **D1**, ni lo complementa de manera que una persona versada en la materia pudiera en efecto llegar a la materia reclamada por la presente solicitud. En este sentido, me permito señalar que, aunque **D2** enseña el uso de inhibidores de LSD1 para tratar una infección viral, los compuestos descritos en **D2** son aún más estructuralmente diferentes de los compuestos reclamados que los compuestos del documento **D1**.

Así, el documento D2 enseña compuestos de la siguiente fórmula:

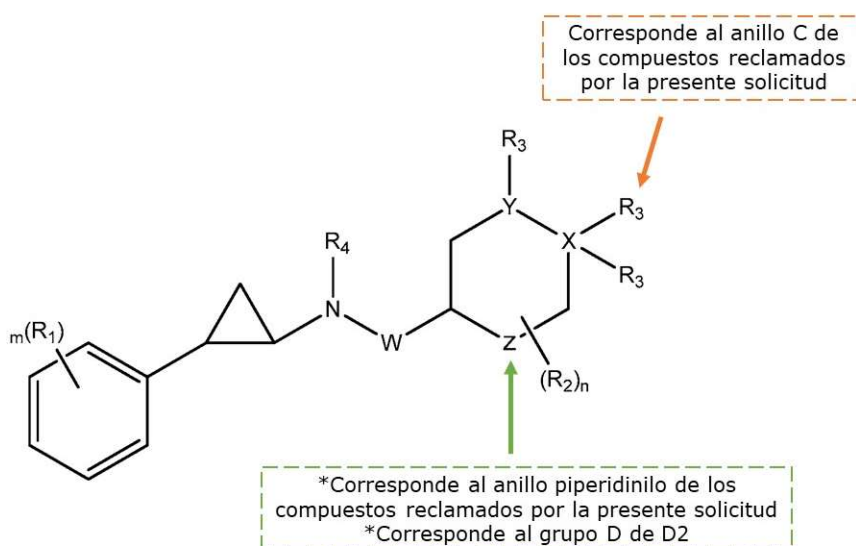


Como señaló el examinador, el grupo (D) de D2 es un cicloalquilo de 4 a 7 miembros. Así, a diferencia de los compuestos de D2, los compuestos del capítulo reivindicatorio modificado contienen un grupo piperidinilo o azetidínulo (conectado directamente al NH o mediante un conector de metileno) en la posición correspondiente al grupo (D) de D2.

Por lo tanto, es claro que los compuestos de la nueva reivindicación 1 tienen diferencias estructurales significativas con respecto a los compuestos descritos en D2. En este sentido, me permito señalar que D2 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia para modificar los compuestos de D1 para llegar a los compuestos de la nueva reivindicación 1.

Asimismo, me permito señalar mi desacuerdo con lo manifestado por el Examinador, al afirmar que "cualquier persona normalmente versada en la materia al observar las sugerencias de sustituyentes tipo cicloalquilo de 4 a 7 miembros revelados en el documento D2, habría podido "adicionarlas" en los compuestos del documento D1".

En este sentido y, como se muestra a continuación, la porción de la Fórmula I de D1 correspondiente al anillo D de D2, es en la nueva reivindicación 1 un anillo heterocicloalquilo (específicamente azetidina o piperidina). Así, la incorporación del anillo cicloalquilo de D2 en el anillo correspondiente de Fórmula I de D1 daría como resultado un anillo no heterocíclico, que está fuera del alcance de la presente solicitud:



Así mismo, como se muestra en figura anterior, incluso si se modificara R³ de D1 (anillo C de los compuestos reclamados por la presente solicitud) a un grupo cicloalquilo de 4-7 miembros basado en D2, como sugiere el examinador, la modificación no permitiría obtener los compuestos reclamados por la nueva reivindicación 1. De hecho, la nueva reivindicación 1 establece que el anillo C es un grupo heterocicloalquilo, específicamente un anillo de azetidina o piperidina.

Por lo tanto, incluso si se aplicaran las enseñanzas del documento D2 en los compuestos de D1, una persona versada en la materia no llegaría a los compuestos reclamados por el capítulo reivindicatorio modificado.

Con base en lo anterior, y a pesar de que el Examinador considere que los documentos **D1** y **D2** proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos, solos o en combinación, no enseñan, sugieren o anticipan las ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1 con todas sus características técnicas esenciales de acuerdo con lo reclamado en la nueva reivindicación 1. Asimismo, dado que las nuevas reivindicaciones 2 a 30 dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1, me permito afirmar que **D1** y **D2** tampoco las enseñan, sugieren o anticipan.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada 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 y conciso al reclamar ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1 y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que las ciclopropilaminas como inhibidores de LSD1, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el señor Examinador no considere suficientes las modificaciones presentadas en respuesta al Oficio N° **846**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **180 a 193** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **30 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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