

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 FENIL SUSTITUIDO-HETEROCICLIL-PIRIDIN-2- CARBOXAMIDA Y UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE**".-Clase **C07D 487/04**.-Expediente número **NC2019/0000386**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 25 de septiembre de 2020 y a mi solicitud de plazo del 22 de diciembre de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11986** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la materia reclamada por 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. **TÍTULO.**

La Examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo que propone su modificación.

En vista de lo anterior, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título siguiendo la sugerencia de la examinadora, de tal manera que la solicitud ahora se titula:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE FENIL SUSTITUIDO-HETEROCICLIL-PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA Y UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE"

Teniendo en cuenta que este título se relaciona de manera clara y concreta con el objeto de la presente solicitud, amablemente solicito que las objeciones a este respecto se den por superadas.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1 **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

En segundo lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Las modificaciones realizadas se detallan a continuación:

- ✓ Se modificó la **reivindicación 1** reemplazando la fórmula (I) por la fórmula (II) y limitando adicionalmente las definiciones de los grupos Cy, R¹, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁹. Estas modificaciones encuentran soporte en la descripción tal como fue inicialmente presentada, por ejemplo, en las reivindicaciones 3, 10, 12, 14, 20, 25 y 26 originalmente presentadas.
- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 2, 3, 5, 7-12, 17 y 18** actualmente presentadas.
- ✓ Se modificó la numeración y dependencia de las reivindicaciones remanentes de acuerdo con la eliminación antes mencionada.
- ✓ Se reemplazó el término "*opcionalmente*" por "*no sustituido o sustituido*" en las **reivindicaciones 1 y 21-23** actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 1 y 11-13).
- ✓ Se incluyó la **nueva reivindicación 4**, que define ciertos restos Cy específicos. Esta modificación encuentra soporte en la descripción tal como fue inicialmente presentada, por ejemplo, en la reivindicación 20 originalmente presentada.
- ✓ Se modificaron las **reivindicaciones 21 a 23** actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 11 a 13) para coincidir con las limitaciones realizadas sobre la reivindicación 1.
- ✓ Se eliminaron algunos compuestos de la **reivindicación 24** actualmente presentada (nueva reivindicación 14) para que el objeto de la misma se encuentre de acuerdo con lo estipulado en la nueva reivindicación 1.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 15 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a compuestos heterocíclicos como inmunomoduladores y las composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales son el objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2 **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

Ahora bien, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1, 2, 17, 18, 21-23 no son claras porque menciona el término "opcionalmente", el cual no es limitativo porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar el término "opcionalmente"*

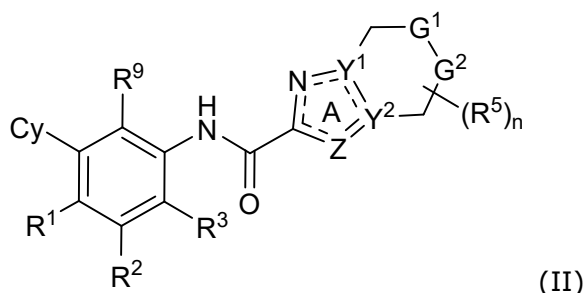
Al respecto me permito señalar que el término "opcionalmente" fue reemplazado por "no sustituido o sustituido", con lo cual se proporciona mayor claridad a las reivindicaciones.

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 1, 2, 9-25 no son concisas porque las definiciones para R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rg, Rh, Ri, Rk, Ro, Rr, Rq tienen un número indefinido de posibilidades en sus significados. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados"*

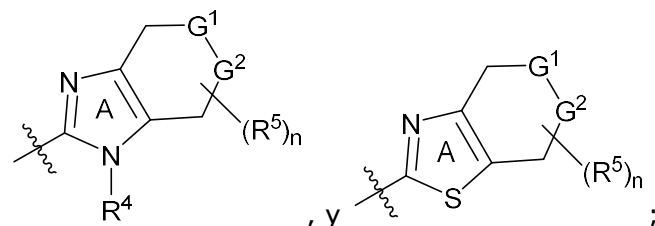
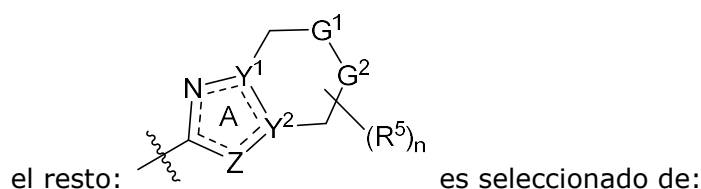
En este sentido, me permito resaltar que, de acuerdo con las drásticas limitaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, el alcance de las nuevas reivindicaciones corresponde a una razonable generalización de los compuestos ejemplificados en la descripción, por las razones que se señalan a continuación:

La nueva reivindicación 1 se refiere a un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este, donde:

- (i) G¹ es NR⁶ y G² es CR⁷R⁷; o
- (ii) G¹ es CR⁶R⁶ y G² es NR⁷;



Cy es fenilo el cual está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^8 seleccionados de forma independiente;

En vista de lo anterior, me permito señalar que:

1. Según la modificación realizada, la reivindicación 1 especifica el grupo Cy de Fórmula (II) como un grupo fenilo sustituido o no sustituido que debe estar unido a un anillo fenilo adyacente.
2. Las subfórmulas de la reivindicación 1 modificada corresponden únicamente a dos restos de anillo A específicos, por ejemplo, imidazol y tiazol.
3. Las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 se han limitado de modo que R^1 es H, R^2 es H o halo y R^3 es H.
4. Las definiciones de R^6 y R^7 limitan cada uno a H o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b .
5. La definición de R^9 lo limita a halo, alquilo C_{1-6} o CN.

En vista de todo lo anterior, es claro que el alcance de estas modificaciones está completamente sustentado en los ejemplos de la descripción, por lo que la combinación anterior de limitaciones específicas para Cy, anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 y R^9 de la Fórmula (II) de la reivindicación 1 modificada corresponde a una generalización razonable de los ejemplos descritos en la solicitud.

En consecuencia, amablemente solicito que la objeción en cuanto a la concisión de la materia reclamada sea retirada.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO.

Por otra parte, la Examinadora objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 25 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 WO2009039397 y D2 US2004018986.

La Examinadora afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de amida sustituida que inhiben Btk y/o la actividad de la célula B, se utilizan para el tratamiento de enfermedades alérgicas y/o autoinmunes y/o inflamatorias tales como: SLE, artritis reumatoidea, vasculitis múltiple, trombocitopenia idiopática, miastenia gravis, rinitis alérgica y asma, cáncer, linfoma y leucemia.

En opinión de la Examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el anillo fusionado con el anillo de cinco miembros tiene nitrógeno y el anillo de 5 miembros tiene nitrógeno en lugar de azufre.

Asimismo, la Examinadora afirma que no se evidencia un efecto asociado a la diferencia antes mencionada, toda vez que la descripción no revela datos comparativos que demuestren un efecto sorprendente o mejorado frente al estado de la técnica.

Por tanto, la Examinadora considera que el problema técnico objetivo de esta invención es ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, la Examinadora afirma que el incluir el nitrógeno en el anillo fusionado con el anillo de 5 miembros y un azufre en el anillo de 5 miembros para obtener el compuesto de fórmula I, ya está divulgado en el documento D2.

En consecuencia, la Examinadora concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir un nitrógeno en el anillo fusionado con el anillo de 5 miembros y un azufre en el anillo de 5 miembros del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual la considera obvia.

Finalmente, la examinadora asegura que las reivindicaciones 2 a 25 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 1 por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, me permito presentar los siguientes argumentos que demuestran que los compuestos objeto de la presente solicitud no son

obvios ni evidentes a la luz de las enseñanzas de los documentos citados por la Señora Examinadora.

Sobre el problema técnico planteado en la solicitud

Para comenzar, me permito señalar que el documento D1 se centra en proporcionar compuestos inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), mientras que, por su parte, el documento D2 se centra en suministrar compuestos inhibidores de la proteasa del VHC.

Por el contrario, la presente solicitud de patente se refiere a compuestos moduladores de la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1, los cuales se definen de manera concreta en las reivindicaciones adjuntas al presente memorial.

Dado que ninguno de los documentos D1 y D2 está relacionado con los moduladores PD-1/PD-L1, dichos documentos no resuelven el problema técnico de proporcionar inmunomoduladores que bloqueen la interacción de PD-L1 con PD-1, planteado en la presente solicitud.

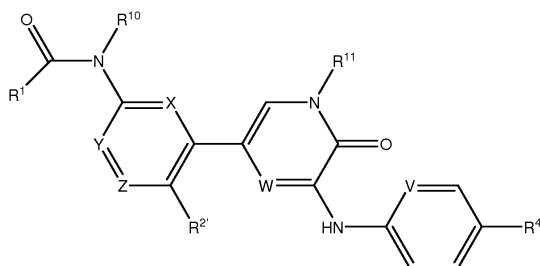
Además, teniendo en cuenta que tanto D1 como D2 están dirigidos a diferentes objetivos -BTK y proteasa del VHC-, la persona normalmente versada en la materia no tendría ninguna motivación para combinar D1 y D2 con probabilidad de éxito. De hecho, la persona normalmente versada no tendría ninguna razón para esperar que los compuestos derivados de tal combinación tuvieran una actividad biológica determinada, ya que esperaría que las relaciones estructura-actividad establecidas para un blanco determinado no tuvieran relevancia para otro completamente diferente.

Sobre las diferencias estructurales de los compuestos reclamados y aquellos divulgados en D1 y D2

Además de lo anterior, los compuestos reivindicados son inventivos a la luz de D1 y D2, considerando sus numerosas diferencias estructurales con los compuestos D1 y D2.

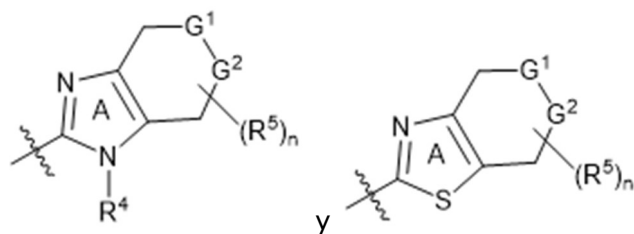
✓ Con respecto a D1

En este sentido, me permito señalar que D1 describe inhibidores de Btk de Fórmula I:



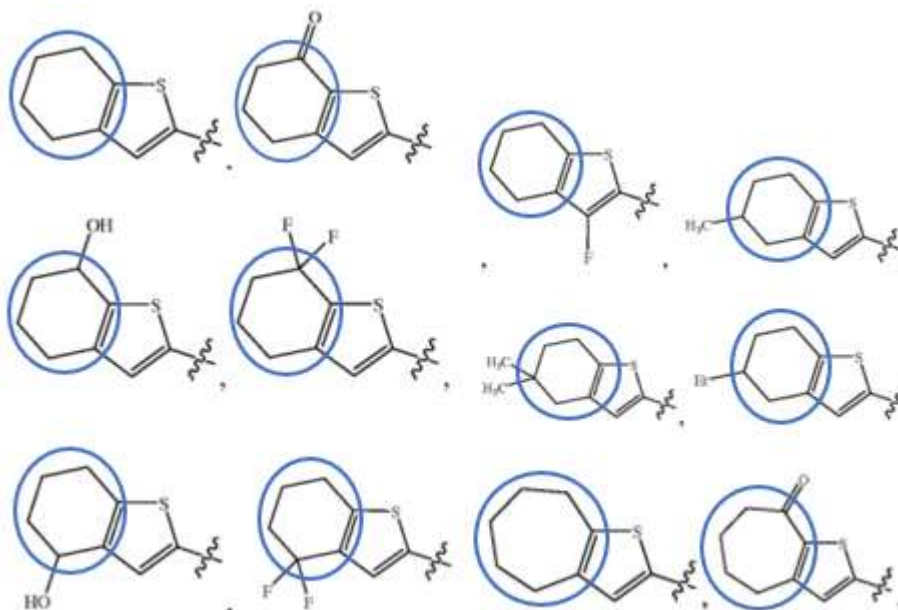
De esta manera, los compuestos reivindicados tienen varias diferencias estructurales con los compuestos de D1, estas diferencias incluyen:

- En la posición correspondiente a R^1 de los compuestos D1, los compuestos reclamados tienen un anillo A fusionado que puede ser imidazol o tiazol:

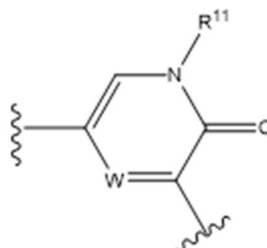


Por el contrario, en dicha posición los compuestos D1 tienen anillos de fenilo fusionado y sin fusionar, piridina sin fusionar y tiofeno fusionado.

- el anillo de seis miembros fusionado al anillo A de los compuestos reivindicados tiene al menos un átomo de nitrógeno en la posición correspondiente a G^1 - G^2 ; por el contrario, cuando el compuesto D1 tiene un anillo fusionado en la posición correspondiente, dicho anillo es un anillo de cicloalquilo que no contiene átomos de nitrógeno, como se muestra aquí a continuación en los círculos azules:



- el grupo Cy de los compuestos reivindicados es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, por el contrario, los compuestos D1 tienen un heterociclo 2-piridona oxo sustituido como se muestra a continuación:



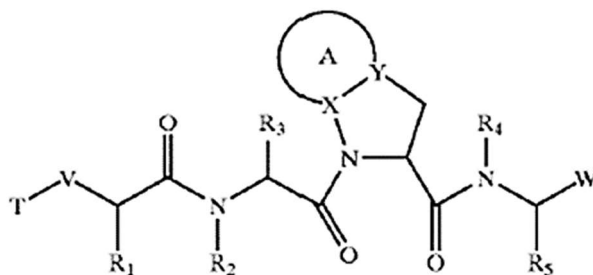
Por lo tanto, ni la fórmula general ni los compuestos específicamente divulgados en D1 describen los elementos que son requeridos por la Fórmula (II) de la presente solicitud como se establece en la reivindicación 1 modificada.

En efecto, D1 no enseña ni sugiere que alguna de las características anteriores, y mucho menos la combinación específica de cada una de las características requerida por la reivindicación 1 modificada, resolvería el problema de modular la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1. Además, D1 no describe ningún modulador de la interacción PD-1/PD-L1 para resolver el problema de modular la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que la reivindicación 1 modificada y sus reivindicaciones dependientes son inventivas sobre D1.

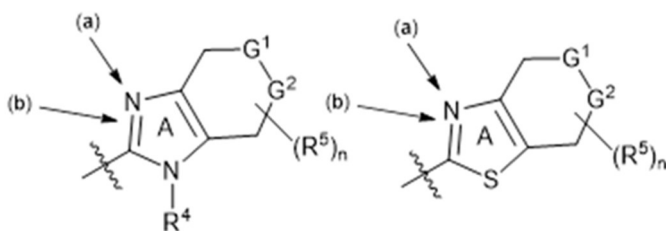
✓ Con respecto a D2

Ahora bien, contrario a lo afirmado por la examinadora, D2 no remedia las deficiencias de D1. De este modo, en primer lugar, me permito señalar que D2 inhibidores de la proteasa del VHC de la siguiente fórmula:

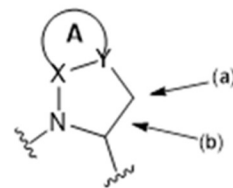


De este modo, los compuestos reivindicados tienen varias diferencias estructurales con los compuestos de D2. Por ejemplo, el anillo A fusionado de los compuestos reivindicados tiene varias diferencias con el anillo bicíclico correspondiente de los compuestos D2, que incluyen:

- el anillo de 5 miembros de los compuestos reivindicados tiene dos heteroátomos adyacentes al punto de unión al enlazador carbonilo; por el contrario, el anillo de 5 miembros de los compuestos D2 tiene un átomo de carbono en una de estas dos posiciones.
- el anillo de 5 miembros de los compuestos reivindicados es aromático, mientras que el anillo de 5 miembros de los compuestos D2 tiene al menos un enlace saturado, lo que da como resultado un anillo no aromático.

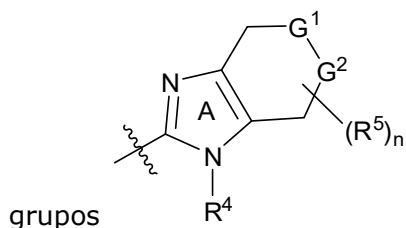


Compuestos reclamados

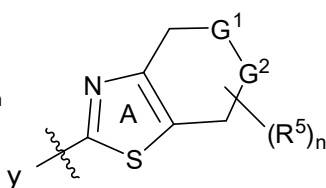


Compuestos divulgados en D2

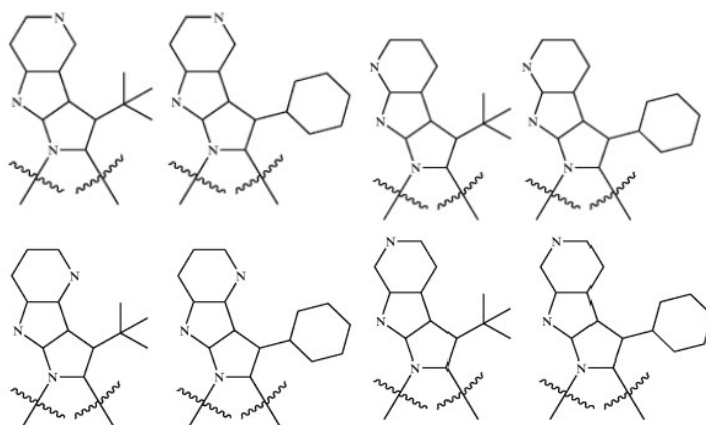
Para dar mayor claridad a lo anterior, me permito referirme ahora a los restos heterocíclicos identificados por la examinadora como los más cercanos en estructura a los



grupos



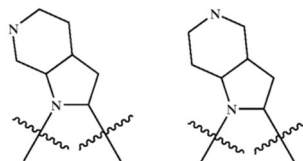
de las presentes reivindicaciones:



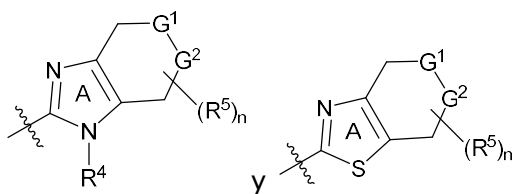
Estructuras señaladas por la examinadora

Como puede observarse en las estructuras anteriores, cada una de ellas posee tres ciclos fusionados, con lo cual se demuestra que existe muy poca similitud entre los compuestos reclamados y los compuestos de D2.

Por otra parte, al revisar la divulgación del documento D2 es posible notar que este documento también enseña anillos fusionados formados por dos ciclos. De este modo, las subestructuras más cercanas en D2 a la Fórmula (II) de la reivindicación 1 modificada serían las siguientes:

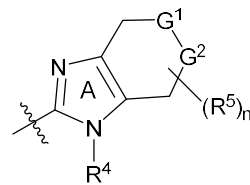


No obstante, ni siquiera estas estructuras se superponen con los grupos

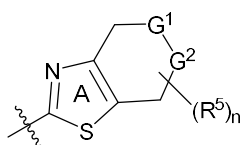


de los compuestos reclamados, ya que presentan las mismas diferencias antes señaladas.

Por lo tanto, las estructuras de D2 que la examinadora señala podrían usarse para



modificar las estructuras de D1 para obtener los grupos



de las presentes reivindicaciones, no revelan los elementos que son requeridos por dichos grupos como se define en la Fórmula (II) de la reivindicación 1 modificada.

Ahora bien, es pertinente señalar que, como ya se mencionó previamente, las características requeridas por la reivindicación 1 modificada, buscan resolver el problema de modular la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1.

Además, tal como se discutió anteriormente, los restos divulgados en D2 difieren significativamente del anillo fusionado de las presentes reivindicaciones de modo que un experto en la técnica no estaría motivado a modificar los compuestos de D1 para llegar a los compuestos de las presentes reivindicaciones, es decir, los restos fusionados de D2 con piperidina/pirrolidina no proporcionan motivación para convertir el anillo de tiofeno condensado con ciclohexano de una fórmula química global completamente diferente en D1 en un anillo de imidazol o tiazol condensado con piperidina (como se requiere en las presentes reivindicaciones).

De hecho, teniendo en cuenta que D2 tampoco describe ningún modulador de la interacción PD-1/PD-L1 para resolver el problema de modular la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1, la reivindicación 1 modificada y sus reivindicaciones dependientes son inventivas sobre las enseñanzas de D2 a la luz de D1.

✓ Los compuestos de la solicitud tienen carácter inventivo

En resumen, me permito señalar que las reivindicaciones presentadas junto a este memorial son inventivas sobre D1 y D2 por al menos las siguientes razones:

1. Los compuestos de las presentes reivindicaciones tienen diferencias significativas con respecto a los compuestos de D1 como se indicó anteriormente;
2. Un experto en la técnica no estaría motivado por las subestructuras de piperidino-pirrolidina de D2 para insertar los restos piperidino-imidazol o piperidino-tiazol de las presentes reivindicaciones en los compuestos de D1;
3. Incluso si un experto en la técnica insertara los restos piperidino-imidazol o piperidino-tiazol de las presentes reivindicaciones en los compuestos de D1, los compuestos resultantes aún no caerían dentro del alcance de los compuestos del presente capítulo reivindicatorio, debido a las diferencias en el anillo Cy de las presentes reivindicaciones (fenilo) y el anillo correspondiente de D1 (piridona); y
4. Ni D1 ni D2 están relacionados con los moduladores PD-1/PD-L1, por lo que ni D1 ni D2 son relevantes para resolver el problema de modular la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito señalar que la materia reclamada en la presente solicitud demuestra un inequívoco carácter inventivo, y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado en el Art. 18 de la Decisión 486.

6. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Por último, 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 la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio N° 11986.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial encuentre una copia de las páginas **115 a 130** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **15 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, por favor tenga en cuenta que los pagos correspondientes a (i) las modificaciones mencionadas y (ii) la emisión de un nuevo examen de patentabilidad, se efectuaron a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. 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: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**