

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.- **GILEAD SCIENCES, INC** - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**INHIBIDORES PD-1/PD-L1**"- Clase **C07D 405/14.** - Expediente número **NC2020/0009861.**

1. Se refiere al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 16 de noviembre del 2022.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **18558** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, se pide 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. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

3.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

El Solicitante desea presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza el presentado actualmente, con el fin de superar las objeciones del examinador. Las modificaciones realizadas se pueden resumir de la siguiente manera:

- A lo largo del capítulo reivindicatorio, la expresión "*está opcionalmente sustituido*" se reemplazó con "*no está sustituido o está sustituido*". Además, se eliminó la expresión "*estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero*".

- En las actuales **reivindicaciones 1, 2, 8 y 9** (ahora reivindicaciones 1, 2, 6 y 7), la expresión "*grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3*" se reemplazó por "*grupo heterociclilo que contiene 0, 1, 2 o 3*".
- En las actuales **reivindicaciones 1 y 2**, la frase "*al menos uno*" se reemplazó con "*uno, dos, tres o cuatro*".
- Las actuales **reivindicaciones 1, 8 y 9** (ahora reivindicaciones 1, 6 y 7) se modificaron para incluir la frase:

" en donde cada heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno; y

cada heteroarilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno".

Adicionalmente, se restringió el número de átomos de los grupos arilo y cicloalquilo de la siguiente manera: arilo C₆₋₂₀, - alquilo C₁₋₆ - arilo C₆₋₂₀ y cicloalquilo C₃₋₈. Lo anterior se soporta en las páginas 16 y 17 de la descripción.

- La actual **reivindicación 2** se modificó para incluir la frase:

" en donde cada heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno; y

cada heteroarilo tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno".

Además, se limitó el número de átomos de los grupos arilo y cicloalquilo de la siguiente manera: arilo C₆₋₁₂, - alquilo C₁₋₆ - arilo C₃₋₁₂ y cicloalquilo C₃₋₈. La anterior modificación se soporta en las páginas 16 y 17 de la descripción

- La actual **reivindicación 3, 6 y 7** (ahora reivindicación 3, 4 y 5) se modificó para eliminar la expresión "*Z¹, Z³, R^E, R^W y n son como se definen en la reivindicación 1*"
- Las **reivindicaciones 4, 5, 10, 11, 14, 15, 17 y 18** actualmente presentadas fueron eliminadas.
- La actual **reivindicación 12** (ahora reivindicación 8) se modificó para eliminar la expresión "*Z¹, Z³, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 9*".

- La actual **reivindicación 13** (ahora la reivindicación 9) se modificó para incluir las estructuras de los compuestos de la Tabla 1.
- En las actuales **reivindicaciones 19 y 20** (ahora reivindicaciones 11 y 12), se removi6 la expresi6n "*al menos una*".
- La actual **reivindicaci6n 20** (ahora reivindicaci6n 12) se modific6 para eliminar la expresi6n "*y al menos un excipiente farmac6uticamente aceptable*".
- La actual **reivindicaci6n 21** (ahora reivindicaci6n 13) se modific6 para incluir la frase "*en donde adem6s comprende un agente anticancer6geno*".

En consecuencia, el cap6tulo reivindicatorio modificado comprende **13 reivindicaciones**, que tienen pleno sustento en las ense6anzas de la descripci6n y no ampli6n el alcance de la solicitud tal como fue presentada originalmente, cumpliendo as6 con los requisitos del art6culo 34 de la Decisi6n Andina 486.

3.2. Claridad y Concisi6n del Cap6tulo Reivindicatorio

Ahora, en relaci6n con la claridad y concisi6n del cap6tulo reivindicatorio, el examinador realiza las siguientes objeciones:

- "*Las reivindicaciones 1 a 12 no son concisas porque las definiciones Q, R^E, R^W, Z¹, Z³, n y m comprenden un n6mero muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protecci6n; se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalizaci6n del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado de acuerdo con lo ense6ado en la siguiente Tabla 1.*"

Al respecto, se se6ala que la Decisi6n 486 del 2000 no requiere que las reivindicaciones se limiten 6nicamente a los ejemplos de la descripci6n. Asimismo, se indica que los ejemplos divulgados representan modalidades espec6ficas de la invenci6n reclamada, con los cuales una persona normalmente versada en la materia podr6 reproducir todo el alcance de la reivindicaci6n 1.

Igualmente, tenga en cuenta que se restringi6 el alcance de las actuales reivindicaciones 1, 2, 8 y 9 (ahora las reivindicaciones 1, 2, 6 y 7), al especificar el n6mero de 6tomos de carbono de los sustituyentes "arilo", "heteroarilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" como se mencion6 anteriormente.

Por lo anterior, se considera que las reivindicaciones modificadas representan una generalización razonable de las divulgaciones de la descripción. Por consiguiente, se solicita al Examinador que retire la objeción al respecto.

- *"La reivindicación 13 hace referencia a la descripción, según la expresión "Un compuesto seleccionado de la Tabla 1". Se sugiere eliminar la referencia a la tabla. 1".*

Frente a tal objeción, por favor note que la reivindicación 13 (ahora reivindicación 9) se modificó para incluir las estructuras químicas de la tabla 1, eliminando así la referencia a la a dicha tabla. A la luz de lo anterior, esta objeción se ha superado.

- *"En las reivindicaciones 1, 2, 19 y 20, el término: "al menos", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos"*

Con respecto a esta objeción, tenga en cuenta que el término "al menos" se eliminó de las actuales reivindicaciones 1, 2, 19 y 20 (ahora reivindicaciones 1, 2, 11 y 12). Por lo tanto, esta objeción se ha superado.

- *"La expresión: "opcionalmente" (Reivindicaciones 1, 2, 8, 9), precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente".*

Por favor note que el capítulo reivindicatorio se modificó para reemplazar la expresión "está opcionalmente sustituido" con "no está sustituido o está sustituido". Del mismo modo, la frase "grupo heterociclilo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3" se suplió por "grupo heterociclilo que contiene 0, 1, 2 o 3".

A la luz de las modificaciones anteriores, se retiró la expresión objetada del capítulo reivindicatorio. Por ende, esta objeción ha sido superada.

- *"El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo*

alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión. Se sugiere presentar una reivindicación independiente que incluya las características técnicas esenciales que definan completa y claramente el objeto de la invención y las reivindicaciones dependientes como modalidades preferidas"

En este sentido, se indica que la Decisión 486 de 2000 no exige que el número de reclamaciones independientes esté limitado por categoría. Por tal razón, el solicitante desea mantener todas las reivindicaciones independientes con el fin de proteger las diferentes modalidades de la invención por separado y para facilitar la futura comercialización de los compuestos.

- *" Las reivindicaciones 20 y 21 son una generalización sin sustento en la descripción, nada en la descripción sustenta una composición que comprenda "además al menos un agente o terapia anticáncer adicional seleccionado de (...)", se llama la atención del solicitante en cuanto a que las modalidades preferidas no incluyen ejemplos en donde se evalúen los compuestos de Fórmula I con un componente adicional. Se sugiere eliminarlas".*

A este respecto, se señala que de acuerdo con la Guía para el examen de solicitud de patente (2014, en el literal 2.7.3), el solicitante tiene derecho de reclamar las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto nuevo e inventivo. Además, el solicitante no está obligado a describir ejemplos de cómo diseñar y preparar las composiciones específicas que contienen dicho nuevo compuesto, puesto que la persona versada en la materia tiene la capacidad de preparar dichas composiciones.

Debido a lo anterior, las composiciones farmacéuticas en las actuales reivindicaciones 20 y 21 (ahora reivindicaciones 12 y 13) estaban correctamente caracterizadas y soportadas en la descripción. Por consiguiente, se solicita retirar la objeción a este respecto.

- *" Se sugiere corregir el error tipográfico "dode" en la reivindicación 1".*

Tenga en cuenta que se ha corregido la expresión objetada en la reivindicación 1. Por lo tanto, esta objeción se ha superado.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al definir la materia objeto reclamada, por lo que cumple plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. NIVEL INVENTIVO

El examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 21 carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **D1(EP3190103)** "*Inhibitors of the PD-1/PD-L1 protein/protein interaction*" y **D2 (Garcia, J et al. Journal of Medicinal Chemistry)** "*Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor*".

Al respecto, el examinador menciona que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención, ya que divulga un compuesto de Fórmula (I) que es útil como inhibidor de la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1.

Según el examinador, la diferencia entre el compuesto de D1 y el compuesto reclamado en la presente solicitud, consiste en la presencia de un enlace directo entre el fenilo y el anillo de pirazina. Sin embargo, dicha diferencia no proporciona ningún efecto técnico adicional al ya expuesto en D1.

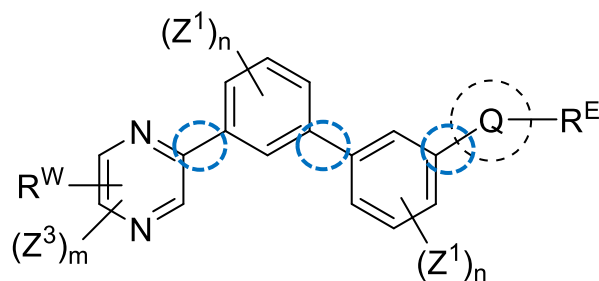
Adicionalmente, el examinador argumenta que dicha diferencia fue anticipada por D2, que reveló el compuesto 6-(4-amino-4-metilpiperidina-1-yl)-3-(2,3-diclorofenil)pirazina-2-amina, que se utilizó como inhibidor de SHP2.

En consecuencia, el examinador concluye que una persona versada en la materia estaría motivada a incluir un enlace directo entre el fenilo y el anillo de pirazina de D2 en la composición de D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, se considera obvio.

Respecto a las objeciones anteriormente mencionadas, se presentan los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el examinador no enseñan, ni sugieren, ni anticipan la invención reclamada.

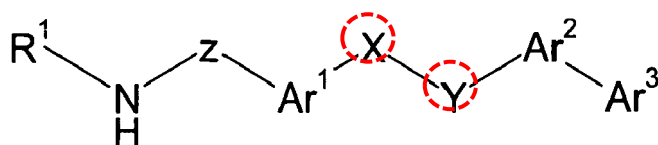
Primero, como se puede muestra a continuación en la Fórmula (I), se indica que los compuestos de la presente solicitud comprenden cuatro anillos, unidos directamente (círculos azules), sin un átomo enlazate, teniendo en cuenta que Q

es arilo, heteroarilo o heterociclilo. Además, los compuestos reclamados requieren una pirazina unida a un sistema bifenilo en la posición 2 de la pirazina.



Fórmula (I)

En contraste, D1 revela un compuesto de fórmula (I) que comprende solo tres anillos (Ar¹, Ar² y Ar³), en donde el anillo Ar¹ y Ar² se unieron con X e Y (círculos rojos) que se seleccionan independientemente entre un enlace, O, S, CHOMe, NOME, CFH, CF₂, NH o CH₂.



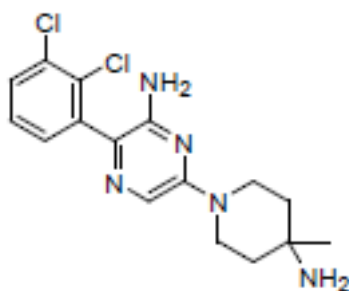
(I)

Fórmula I de D1

En este sentido, aunque D1 señala que X e Y pueden ser un enlace, las enseñanzas D1 no motivarían a una persona versada en la materia a seleccionar un enlace para X e Y al mismo tiempo. Por el contrario, la persona versada determinaría que se necesita algún átomo enlazante en X o Y, ya que D1 establece que preferiblemente X es CH₂ e Y es O, o X es O e Y es CH₂ (párrafos [0008]-[0009] de D1) y además, todos los compuestos ensayados en D1 presentan al menos un átomo enlazante. Del mismo modo, D1 tampoco anticipa ni motiva incluir cuatro anillos unidos directamente sin un enlazador.

Por otro lado, tal como reconoce el examinador, D2 se dirige a compuestos que son inhibidores de SHP2. Por lo tanto, una persona versada no buscaría las enseñanzas de D2 para obtener inhibidores de PD-1, PD-L1 o la interacción PD-1 / PD-L1, y mucho menos combinaría las enseñanzas de D2 con D1.

Adicionalmente, el compuesto citado de D2 presenta la siguiente estructura:



Compuesto citado en D2

Con la anterior estructura, se evidencia que el compuesto citado de D2 simplemente contiene tres anillos. En consecuencia, al partir de los compuestos enseñados en D2, una persona versada en la materia no estaría motivada a obtener un compuesto con cuatro anillos unidos directamente, sin un átomo enlazante, y mucho menos para obtendría los compuestos actualmente reclamados de la Fórmula (I) de la presente solicitud.

Por lo tanto, se afirma que la única forma en que la persona versada en la materia estaría motivada de incluir un enlace entre un anillo de pirazina y un anillo fenilo en los compuestos de D1 para obtener los compuestos reclamados, sería mediante el uso de la retrospectiva, lo cual es inadmisibles .

Considerando los argumentos anteriormente expuestos, los compuestos reivindicados son inventivos a la luz de las enseñanzas los documentos citados D1 y D2, y la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. CONCLUSIÓN

Para concluir, se indica que el nuevo capítulo reivindicatorio es completamente claro, conciso y está soportado en las enseñanzas de la descripción. Asimismo, dichas reivindicaciones se refieren íntegramente a materia susceptible de ser patentada.

Además, el nuevo capítulo reivindicatorio es novedoso, inventivo y tiene aplicación industrial, cumpliendo así con todos los requisitos de la Decisión 486/2000. En consecuencia, se solicita que se conceda el derecho de patente a la presente solicitud.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **18558**, se solicita amablemente se notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial, se presentar:

- Copia de las páginas **403 a 505** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** indicado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

8. Adicional a esto, se informa que el pago correspondiente a la modificación del capítulo reivindicatorio se realizó el día de hoy por la plataforma SIPI.

9. En vista de lo anterior, se solicita a usted 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: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**