

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 [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL) BENZONITRILO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE A2A/A2B**"-Clase **C07D 487/04**.-Expediente de presentación No. **NC2021/0001251**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 26 de abril de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6949** en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, exclusiones a la patentabilidad, el título y el Nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos 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 señala que el título actual de la solicitud no refleja el objeto divulgado en las reivindicaciones y la descripción, por lo cual se sugiere ajustarlo de manera acorde con el objeto de la invención.

Al respecto, y siguiendo la amable sugerencia del examinador, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud al siguiente:

***COMPUESTOS DERIVADOS DE [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6-IL)
BENZONITRILO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE A2A/A2B***

Dicho título refleja de manera clara y concisa el objeto cuya invención se pretende con la presente solicitud, con lo cual solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

4.1. 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 Señor Examinador en su concepto técnico. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- Se limitó el alcance de la **reivindicación 1** actualmente presentada a los compuestos de fórmula (IIIa), restringiendo además las definiciones de Cy¹, lo cual encuentra sustento en las líneas 13 a 29 de la página 56 de la descripción actualmente presentada. Asimismo, se limitó el alcance de las **reivindicaciones 18 a 20, 39 y 41** actualmente presentadas, para ir en concordancia con las limitaciones realizadas en la reivindicación 1.
- Se realizaron correcciones en los sustituyentes R^{4B} y R^{4C} definidos para las **reivindicaciones 34, 36 y 37** actualmente presentadas.
- Se especificó en la **reivindicación 46** actualmente presentada que el método es *in vitro*.
- Se reemplazó la expresión “*opcionalmente*” por la expresión “*sin sustituir o sustituido*” a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 3 a 5 y 21 a 24** actualmente presentadas.
- Se ajustaron la numeración y dependencias de las **reivindicaciones 6 a 20 y 25 a 46** actualmente presentadas de manera acorde a las modificaciones anteriormente descritas, tal que ahora corresponden a las **reivindicaciones 3 a 39**.

De acuerdo con lo anterior, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 39 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos inhibidores de A2A/A2B útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de los receptores de adenosina, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, cumpliendo a cabalidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

4.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio estudiado, el Señor Examinador realiza la siguiente observación:

- *"Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 6-8, 10-12, 16, 18-20, 27, 28, 33, 34, 36-38, el término: 'opcionalmente', es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos."*

En relación con lo anterior, me permito señalar que la expresión objetada ha sido reemplazada por la expresión "sin sustituir o sustituido" a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio, dando así por superada esta objeción.

- *"Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones 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."*

Frente a esta objeción, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde se limitó el alcance del capítulo reivindicatorio fue limitado a los compuestos de fórmula (IIIa) y se eliminaron las reivindicaciones 2 a 5 y 21 a 24, con lo cual se retira información repetida del capítulo reivindicatorio.

Así las cosas, el capítulo reivindicatorio modificado define la materia reclamada de manera concisa, por lo que solicito que se reconsidere la objeción a este respecto.

- *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-40 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, R4, X3, Cy1, Ra1, Rb1, Rc1, Rd1, Re1, R1A, R7, Ra7, Rb7, Rc7, Rd7, Re7, Rf7, Rg7, Rh7, Ri7, Rj7, Rk7, R7A, Ra2, Rb2, Rc2, Rd2, Re2, Rf2, Rg2, Rh2, Ri2, Rj2, Rk2, R2A, entre otros, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción."*

Con respecto a esta objeción, por favor note que, como parte de las modificaciones a las reivindicaciones, se limitó el alcance de la fórmula Markush dentro de la reivindicación 1, tal que las definiciones de R¹ y X³ aportadas para la Fórmula (I) se restringieron a H y N, respectivamente, con el cambio a los compuestos de Fórmula (IIIa) y, adicionalmente, se restringieron las definiciones de Cy¹ y R⁷ a fenilo

opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁷, y halógeno o CN, respectivamente. En concordancia con esta restricción, se eliminaron los radicales R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1}, R^{1A}, R³, R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, R^{d7}, R^{e7}, R^{f7}, R^{g7}, R^{h7}, Rⁱ⁷, R^{j7}, R^{k7}, R^{7A}.

En este sentido, se realizó una limitación sustancial a la materia reclamada, con lo que las definiciones actualmente descritas proporcionan una generalización razonable de los compuestos reclamados, es decir, los compuestos de Fórmula (IIIa), por lo que solicito atentamente que se retire esta objeción.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos inhibidores de A2A/A2B útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de los receptores de adenosina, que son objeto de la invención. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4.3. Excepciones a la patentabilidad

Por otro lado, el examinador indica que la materia contenida en la reivindicación 46 no es patentable al referirse a un método para inhibir un receptor de adenosina, que caería dentro de la excepción del literal d del artículo 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Al respecto, me permito resaltar que la reivindicación objetada (reivindicación 39 del capítulo modificado) ha sido modificada, tal que ahora hace referencia a un método *in vitro* para inhibir un receptor de adenosina, por lo que esta reivindicación no se interpreta de ninguna manera como un método terapéutico o de diagnóstico que pueda ser aplicado a un ser humano o animal.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende en su totalidad materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo con lo establecido en artículo 20 de la Decisión 486, con lo cual se da por superada la objeción a este respecto.

5. NIVEL INVENTIVO

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada por la presente solicitud carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2004092177 (D1)** y **WO03044021 (D2)**.

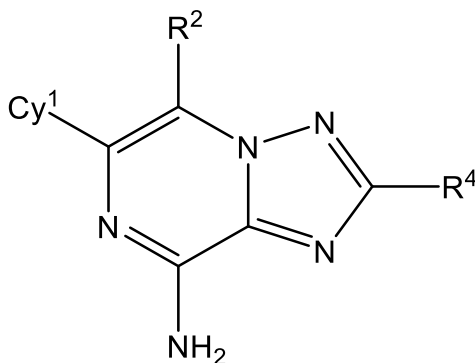
En conexión con lo anterior, el Examinador asegura que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1, 3, 21, 22, 23, 39 y 40 ya que divulga compuestos de fórmula (I) con una supuesta afinidad por el receptor de adenosina, siendo la diferencia entre estos compuestos y los divulgados por la presente solicitud la presencia de un enlace entre el grupo Cy¹ y el núcleo central, a la cual no se le atribuye algún efecto técnico diferente al mencionado en D1.

Al respecto, el examinador indica que el documento D2 enseña la unión directa de Cy1 al núcleo central, pues se refiere a compuestos derivados de indolizina para tratar enfermedades inflamatorias, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, por lo que la persona versada en la materia se vería motivada a incluir un grupo arilo o heteroarilo sustituido, de acuerdo con D2, en los compuestos de D1, para llegar al objeto de la invención de manera obvia.

Por lo tanto, el examinador concluye que las reivindicaciones referidas carecen de nivel inventivo, así como sus dependientes que, según el examinador, no presentan ninguna característica que aporten nivel inventivo a la invención.

Sobre estas objeciones, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos D1 y D2, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos inhibidores de A2A/A2B, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

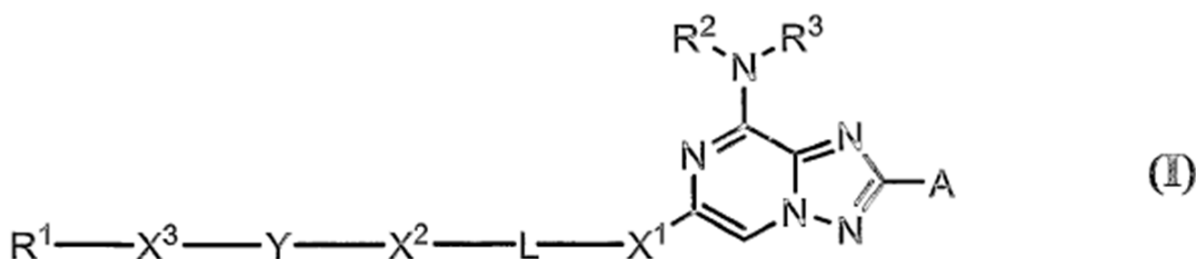
Al respecto, me permito traer a colación las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde se limitó el alcance de la materia a los compuestos de Fórmula (IIIa):



en donde Cy¹ es fenilo que se encuentra sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁷ seleccionados independientemente, cada R⁷ se selecciona

independientemente de halo y CN, y R^2 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1 y dependientes.

Por su parte, el documento D1 se refiere a los compuestos de Fórmula (I)

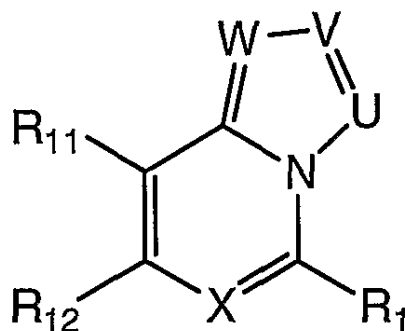


en donde A puede ser arilo o heteroarilo.

En este sentido, me permito señalar que D1 enseña que la posición equivalente a R^2 en los compuestos de la invención es H, por lo que falla en divulgar los demás posibles sustituyentes para esta posición. Asimismo, la reivindicación 1 define específicamente que, cuando R^2 es H, R^4 puede ser, entre otros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆- o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₆-, por lo que las definiciones para este resto no coincidirían con las de A en D1 (posición equivalente) cuando R^2 es H. Por lo tanto, esta condición establecida para los compuestos de la invención **representa una característica distintiva entre la invención y D1** al descartar que los compuestos de la invención presenten un R^2 que sea H y simultáneamente un R^4 que sea arilo o heteroarilo.

Así las cosas, existen más diferencias entre los compuestos reclamados y los de D1, además de las señaladas por el examinador en su estudio que deben ser tenidas en cuenta al momento de analizar el documento complementario.

Por su parte, el documento D2 divulga compuestos que tienen la estructura



en donde X es C- R^2 o N; y U, V, y W son cada uno independientemente C- R^6 o N, con la condición de que cuando U es N, entonces V es C- R^6 .

Así, los compuestos de la reivindicación 1 también son estructuralmente diferentes de los compuestos de D2, tales como el núcleo [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, así como el fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷, en donde R⁷ es halógeno o CN. En su lugar, los compuestos de D2 tienen un núcleo como se muestra anteriormente, del cual no se puede inferir el núcleo [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina de los compuestos reclamados, y en la posición equivalente a Cy¹ enseña un heteroarilo que contiene nitrógeno, lo cual no se asemeja al fenilo opcionalmente sustituido en los compuestos de la invención.

Adicionalmente, me permito señalar que los compuestos de D2 abordan un problema técnico diferente a la presente invención, toda vez que están involucrados en enfermedades mediadas por distintas moléculas a las estudiadas para los compuestos de la invención. Así, mientras los compuestos reclamados se dirigen a enfermedades asociadas a receptores de adenosina, los compuestos de D2 se dirigen a enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8, por lo que una persona versada en la materia no encontraría motivación alguna para relacionar las enseñanzas de D2 con la presente invención.

Así las cosas, las enseñanzas del documento D2 **no son suficientes** para que, en combinación con las de D1, se puedan obtener los compuestos reclamados con los sustituyentes definidos por la reivindicación 1 del capítulo modificado, tanto por las diferencias estructurales con los compuestos reclamados, como por las diferencias en los problemas técnicos abordados.

Finalmente, me permito señalar que **los compuestos de la invención sí presentan un efecto técnico asociado** que no es divulgado ni anticipado por las enseñanzas de los documentos citados.

Al respecto, la descripción de la presente solicitud proporciona ensayos biológicos en los Ejemplos A - D y en la Tabla 1, en donde se evidencia que los compuestos de la invención presentan valores de Ki de A2A y de EC50 para A2B cAMP inferiores a 10nM en su mayoría.

En contraste, la única mención del documento D1 frente a la actividad de los compuestos divulgados es la siguiente:

"Los compuestos de la presente invención exhibieron típicamente valores de Ki de menos de 10 μ M y un % de unión de A2a que oscilaba entre el 1 % y el 50 %; algunos compuestos exhibieron valores Ki de menos de 1 nM." (D1, Ejemplo 231, página 63, líneas 11 a 13)

En este sentido, la persona versada en la materia no encontraría esta divulgación como suficiente para afirmar que la actividad de los compuestos de D1 es equivalente a la de los compuestos reclamados, toda vez que es una afirmación que carece de fundamento técnico al no evidenciarse resultados ciertos, por ejemplo, valores obtenidos para los ensayos de actividad correlacionados con los compuestos específicos, o al menos con algunos de ellos.

Aún si se quisiera considerar dicha divulgación como suficiente, de dicha divulgación es claro que la mayoría de los compuestos presentan un K_i menor a 10 μM , de los cuales solo algunos presentan un valor de 1nM, contrario a lo obtenido para los compuestos reclamados, donde la mayoría de los compuestos presentan valores de K_i menores a 10nM. Pese a esto, es imposible saber si aquellos pocos compuestos de D1 que presentan una actividad inferior a 1nM presentan una cercanía estructural con los compuestos de la invención, considerando el gran número de compuestos diferentes que cubre la Fórmula Markush de este documento, donde gran parte de estos presentan más diferencias a las enunciadas anteriormente.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito afirmar ante este despacho que **las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no son suficientes para anticipar todas las características técnicas esenciales de los compuestos inhibidores de A2A/A2B de Fórmula (IIIa), tal como lo define la reivindicación 1 del capítulo modificado y sus dependientes, así como tampoco el efecto técnico asociado a las los compuestos reclamados.**

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN**

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos inhibidores de A2A/A2B útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de los receptores de adenosina, que está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que dichos

compuestos inhibidores de A2A/A2B, 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 Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **6949** o considere necesario realizar un nuevo estudio de patentabilidad a la luz de las modificaciones y argumentos aquí presentados, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. **PRESENTACIÓN SOLICITUD DIVISIONAL**

Conforme con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de diciembre de 2000, el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de enero de 2001, y los Artículos 3 y 4 de la Resolución No. 59669 de 2020, solicito la **división de la presente solicitud de patentes en dos (2) solicitudes**. Dicha división se realiza de la siguiente manera:

- ✓ Una **solicitud parental** que consta de un capítulo reivindicatorio de **39 reivindicaciones** presentado junto con el presente memorial, donde se reclaman los compuestos de Fórmula (IIIa), los cuales corresponden a los compuestos de Fórmula (I) en donde X^3 es **N**, sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos *in vitro* relacionados con los mismos, todo lo cual encuentra sustento tal como se describe en el numeral 4.1 del presente memorial; y
- ✓ Una **solicitud divisional** que consta de un capítulo reivindicatorio de **37 reivindicaciones**, donde se reclaman los compuestos de Fórmula (IIa), los cuales corresponden a los compuestos de Fórmula (I) en donde X^3 es **CR³**, sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos *in vitro* relacionados con los mismos, el cual encuentra sustento en la solicitud actualmente presentada, por ejemplo, en las reivindicaciones originalmente presentadas.

A su vez, indico que el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional **no amplía el alcance de la invención** como fue originalmente presentada, toda vez que éste encuentra sustento en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

Es pertinente mencionar que la descripción de la solicitud divisional es la misma que se presentó en la solicitud parental, y que la información y documentación detalladas para la presentación de la solicitud divisional se describen debidamente en el memorial de presentación, presentado el día de hoy a través de la plataforma SIPI.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **244 a 278** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **39 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas se efectuó través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. 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: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**