

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

Señores
INCYTE CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SALES DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/052925

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de septiembre de 2018.

PRIORIDAD: 27/09/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/564,0703/08/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/714,196

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

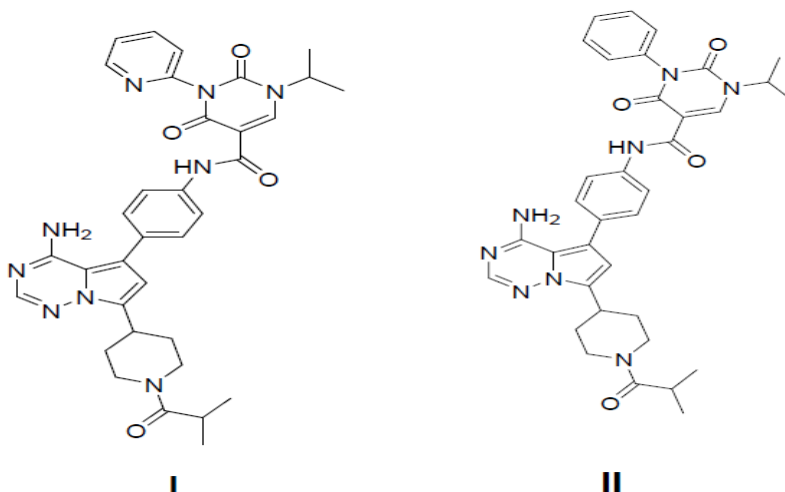
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 7 de octubre de 2022 bajo el número NC2020/0005009, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para la modulación de cinasas TAM en el tratamiento del cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona sales y formas cristalinas de los compuestos de Fórmula I y de Fórmula II y procesos para su preparación.



Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 7 de octubre de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que las reivindicaciones independientes tanto de producto como de proceso incluyan todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Las reivindicaciones 1 y 11 no son claras, ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por (a) los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD), (b) método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM; o (c) al menos uno de los métodos espectroscópicos. Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo al soporte presente en la descripción.

El término: "al menos" (Reivindicación 1, 6 – 8, 11, 16 – 18, 21,) es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 4, 5, 10, 14, 15, 20, no deberían incluir las figuras sino todas las características que el solicitante considere necesarias para describir los espectros sin hacer referencia a la descripción.

Las reivindicaciones 23 y 34 tienen por objeto un proceso, sin embargo, muestran la secuencia de etapas técnicas de manera general, sin reivindicar sus condiciones técnicas, las cuales definen completamente la invención. Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas.

Las reivindicaciones 23 y 34 presentan una falsa dependencia de las reivindicaciones 1 y 11 respectivamente, comoquiera que se trata de una categoría diferente e independiente de la reivindicación de producto. Cabe señalar además, que en materia de patentes no existe la categoría de reivindicación de "Procedimiento definido por producto o por referencia a producto", sino de producto caracterizado en función del procedimiento en campos específicos de algunas tecnologías. Adicionalmente no hay coherencia en el capítulo reivindicatorio porque las reivindicaciones 1 y 11 hacen referencia a una sal cristalina, pero el método de preparación no hace referencia a la etapa de cristalización.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

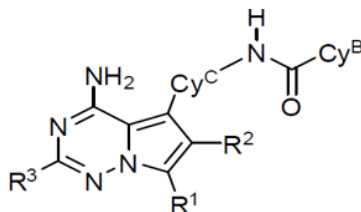
5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de septiembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de prioridad
D1	NC2018/0011550	“Compuestos de pirrolotriazina como inhibidores de TAM y composiciones farmacéuticas que los comprenden, adecuados contra enfermedades como cáncer”	14 de diciembre de 2018	28 de marzo de 2016
D2	EP2465505	“Substituted 4-amino-pyrrolotriazine derivatives useful for treating hyperproliferative disorders and diseases associated with angiogenesis”	20 de junio de 2012	2 de diciembre de 2005
D3	WO2013074633	“Uracil derivatives as AXL and c-MET kinase inhibitors”	23 de mayo de 2013	14 de noviembre de 2011

D1¹ divulga compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, que son inhibidores de cinasas TAM que resultan útiles para el tratamiento de trastornos tales como cáncer (Resumen).



Fórmula I

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2018/0011550, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga el compuesto N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Pág. 200, Ejemplo 63) y el compuesto N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-30 5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamidasales (Pág. 215, Ejemplo 83) y sales adición de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico (Pág. 94, Línea 1 - 7) con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 23 y 34 y su fecha de prioridad, 28 de marzo de 2016, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 27 de septiembre de 2017.

¹<http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=637877949865399796>

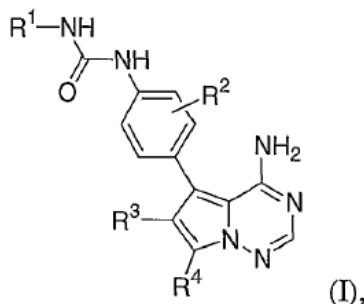


Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

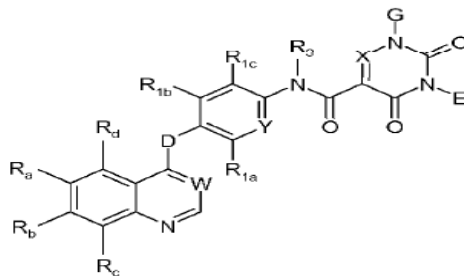
Ref. Expediente N° NC2020/0005009

Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 847 del 14 de diciembre de 2018.

D2² divulga compuestos de pirrozolotriazina de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de esos compuestos o composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos o angiogénicos, como agente único o en combinación con otros ingredientes activos (Párr. 0001, 0025).

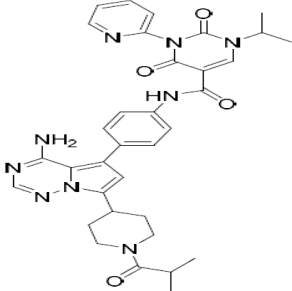
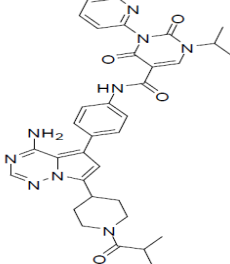


D3³ divulga compuestos de Fórmula I que son inhibidores de los receptores tirosina quinasas AXL y c-MET. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por AXL o c-MET, como el cáncer, y el desarrollo de resistencia a las terapias contra el cáncer (Pág. 1, 5).



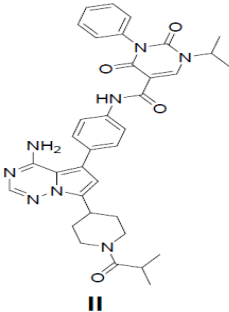
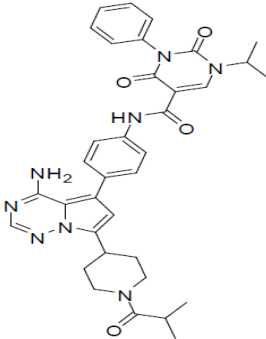
Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Proceso	Proceso
Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I	Hacer reaccionar
	
I,	(Pág. 215, Ejemplo 83)
con ácido maleico.	con un ácido carboxílico, incluido ácido trifluoroacético.
	(Pág. 95, Línea 37, Ejemplo 83)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 23 no es nueva. Si bien D1 menciona que las sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o ácido apropiados; de acuerdo con D1 en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) cada uno de los cuales se incorpora a D1 mediante la referencia, se encuentran listas de sales adecuadas⁴ (Pág. 96 Línea 1-10), entre las que se encuentra el maleato, por lo que esta corresponde a una divulgación implícita de D1.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 34 (NC2020/0005009 del 23 de abril de 2020) refiere a: “Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Proceso	Proceso
Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II	Hacer reaccionar
	
II	(Pág. 200, Ejemplo 63)
con ácido sulfúrico	con ácido sulfúrico
	(Pág. 94, Línea 2)

⁴Berge, S. et al. (1977). Review article, Pharmaceutical Salts. Journal of Pharmaceutical Sciences. 66(1), pp 2. Recuperado desde: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)39131-0/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)39131-0/pdf)



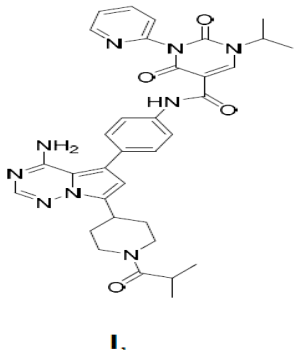
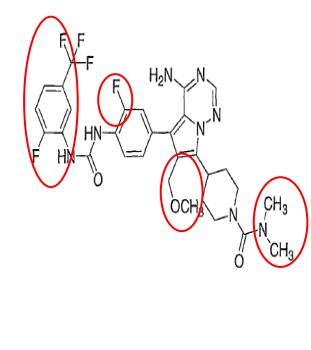
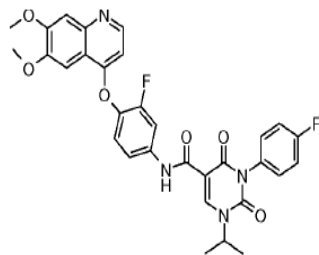
Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 34 no es nueva. Si bien D1 menciona que las sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o ácido apropiados; de acuerdo con D1 en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) cada uno de los cuales se incorpora a D1 mediante la referencia, se encuentran listas de sales adecuadas⁵ (Pág. 96 Línea 1-10), entre las que se encuentra el hemisulfato, por lo que esta corresponde a una divulgación implícita de D1.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0005009 del 7 de octubre de 2022) refiere a: “Una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-5 1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, en donde la sal es cristalina, y tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

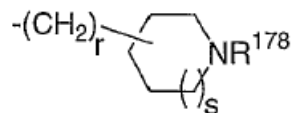
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Sal cristalina de ácido maleico de	Sales farmacéuticamente aceptables incluye maleato (Reivindicación 1, Párr. 0038)	Sal incluye maleato (Reiv. 1, Pág. 30, Línea 17)
	 (Ejemplo 150)	 (Ejemplo 5)
XRPD, en 2-theta: $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.	-----	-----

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de pirrolotriazina de fórmula I, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de esos compuestos o composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos o angiogénicos, como agente único o en combinación con otros ingredientes activos (Párr. 0001). El documento también divulga métodos para inhibir la actividad de una cinasa, especialmente de FGFR1, Tie2, RSK, TrkA, entre otros, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto fórmula I, que incluye sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (p. ej., ésteres) del mismo y formas diastereoisómeras del mismo (Párr. 0111). En una de las modalidades preferidas el

⁵Berge, S. et al. (1977). Review article, Pharmaceutical Salts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 66(1), pp 2. Recuperado desde: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)39131-0/pdf](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)39131-0/pdf)

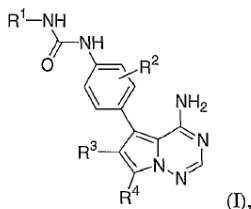
Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009



sustituyente R^4 del compuesto de fórmula I es:
 $s = 0$ o 1 ; $R^{178} = -C(O)R^{182}$, $R^{182} = -(C_1-C_3)$ alquilo.

, donde $r=0,1$ o 2 ;



D2 también se refiere a formas útiles de los compuestos de fórmula I, tales como sales, coprecipitados, metabolitos, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido sulfúrico, y ácido maleico, entre otros (Párr. 0037, 0038).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D2, consiste en el anillo de tetrahydropirimidina unido a la carboxamida, la sustitución del fenilo, la sustitución en el anillo de pirrol, el sustituyente isobutiril sobre el piperidin y en que el compuesto se encuentra como la sal cristalina del ácido maleico caracterizada por XRPD.

No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto inhibidor de cinasas conocido en D2 con el fin proporcionar otro producto alternativo?

Sin embargo, el incluir el anillo de tetrahydropirimidina unido a la carboxamida en compuestos inhibidores de cinasa, ya está divulgado en D3 que se refiere a compuestos de fórmula I que son inhibidores de los receptores tirosina quinasas AXL y c-MET. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por AXL o c-MET, como el cáncer, y el desarrollo de resistencia a las terapias contra el cáncer (Pág. 1, Línea 6-9). D3 también enseña las sales de los compuestos inhibidores de AXL y c-MET de fórmula I que incluyen las sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como sulfúrico y las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como maleato (Pág. 30, Línea 4-20). Asimismo también es importante mencionar que es del conocimiento general de la persona del oficio versada en la materia que la selección de sales es una práctica común en el desarrollo de una nueva API (Ingrediente activo farmacéutico), particularmente cuando la API es una base libre y existe la posibilidad de mejorar sus propiedades por combinación con un anión. En principio, el cribado de la sal se suele realizar junto con la cristalización del producto de la sal⁶. También es conocido que compuestos como el de esta solicitud, se transforman en sus formas cristalinas polimórficas, ya que la obtención de ellos es una actividad usual en la industria farmacéutica, en donde los diferentes cristales de una misma sustancia varían en propiedades tales como la solubilidad, la estabilidad y la higroscopicidad, entre otras⁷. Adicionalmente el sustituyente isobutiril sobre el piperidin se encuentra sugerido en D2 y reemplazar un hidrógeno por un halógeno un eter de alquilo es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio ya que son sustituyentes estructuralmente similares a los sugeridos

⁶Brittain, H. G. (2009) Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición

⁷Brittain, H. G. (2009) Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

en D2 por ser isóteros⁸ y no se observa un efecto sorprendente asociado a incluirlo dentro de la estructura del compuesto.

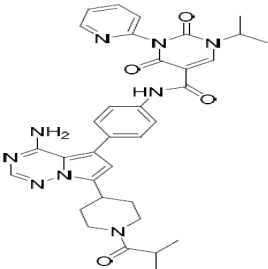
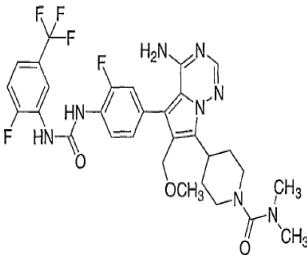
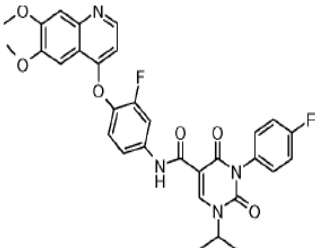
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo de tetrahidropirimidina unido a la carboxamida de D3, junto con modificaciones rutinarias y su conocimiento general en el producto de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para la reivindicación independiente 11, puesto que dicha reivindicación también se refiere a una sal que es sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida. En consecuencia, la reivindicación 11 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D2 (Reivindicación 1, Párr. 0038, Ejemplo 150) y D3 (Reivindicación 1, Pág. 30, Línea 17, Ejemplo 5).

Las reivindicaciones dependientes 12 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 11, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 24 (NC2020/0005009 del 7 de octubre de 2022) refiere a: *“El proceso de la reivindicación 23, en donde se emplea 1 equivalente de ácido maleico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula I.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Proceso	Proceso	Proceso
Reivindicación 23 Proceso	Proceso	Proceso
Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I  I, con ácido maleico	Hacer reaccionar el compuesto  Con ácido maleico entre otros (Ejemplo 150)	Hacer reaccionar el compuesto  Con ácido maleico entre otros (Ejemplo 5)
Reivindicación 24	-----	-----

⁸Patani, G. A., y LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. Chemical reviews, 96(8), 3147-3176. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

se emplea 1 equivalente de ácido maleico por 1 equivalente del compuesto de la Fórmula I.		
---	--	--

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 24, ya que divulga un método para preparar sales de compuestos de pirrozolotriazina de fórmula I, las sales de adición de ácido de los compuestos pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de varios métodos conocidos (Párr. 0037, 0038).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 24 y el método divulgado en D2, consiste en que en la etapa de hacer reaccionar el compuesto con ácido maléico, el compuesto de fórmula incluye un anillo de tetrahidropirimidina unido a la carboxamida, la sustitución del fenilo, la sustitución en el anillo de pirrol, el sustituyente isobutiril sobre el piperidin y en que la proporción de ácido: compuesto es 1:1.

No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso para preparar la sal de un compuesto inhibidor de cinasas conocido en D2 con el fin proporcionar otro proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir en la etapa de hacer reaccionar el compuesto con ácido maleico, el anillo de tetrahidropirimidina unido a la carboxamida en compuestos inhibidores de cinasa, ya está divulgado en D3 que se refiere a un proceso para la preparación de las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. D3 menciona que las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son en general equivalentes a su respectiva base libre (Pág. 30, Línea 21-27). Adicionalmente el sustituyente isobutiril sobre el piperidin se encuentra sugerido en D2 y reemplazar un hidrógeno por un halógeno un eter de alquilo es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio ya que son sustituyentes estructuralmente similares a los sugeridos en D2 por ser isómeros⁹ y no se observa un efecto sorprendente asociado a incluirlo dentro de la estructura del compuesto. También es importante mencionar que ajustar la relación entre la forma base y el ácido es una modificación rutina de la persona del oficio y no hay un efecto técnico asociado a la relación reclamada.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en la etapa de hacer reaccionar el compuesto con ácido maleico, el anillo de tetrahidropirimidina unido a la carboxamida de D3, junto con modificaciones rutinarias y su conocimiento general en el proceso de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 24. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 25 a 33 y 35 a 49 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

⁹Patani, G. A., y LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. Chemical reviews, 96(8), 3147-3176. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2018/0011550	23, 34	Novedad
D2	EP2465505	2 a 22, 24 a 33, 35 a 49	Nivel inventivo
D3	WO2013074633	2 a 22, 24 a 33, 35 a 49	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) las reivindicaciones 1 y 11 del capítulo modificado definen las sales de la invención por ser cristalinas y unos picos de XRPD característicos, los cuales son suficientes para distinguir la invención de lo conocido en el estado de la técnica, por lo que no es necesario incluir una caracterización adicional para las mismas.”*

Se aclara que persiste la objeción de claridad sobre las reivindicaciones 1 y 11, porque una forma sólida cristalina debe ser caracterizada por el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato. En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con datos de: (a) método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM; o (b) al menos uno de los métodos espectroscópicos. Por lo que nuevamente se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo al soporte presente en la descripción.

Argumentos respecto a la novedad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) las reivindicaciones 28, 34 y 45 (reivindicaciones 22, 23 y 34 el capítulo reivindicatorio modificado) dependen de las reivindicaciones 1 y 11, las cuales se refieren a un producto novedoso, por lo que estas reivindicaciones incluyen por dependencia aquellas características que distinguen a la invención del estado de la técnica anterior y, por ende, también son novedosas. Así las cosas, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado se dirige a sales cristalinas de los compuestos de fórmula I y II, las cuales son novedosas a la luz del documento D1, por lo que solicito que se retiren las objeciones a este respecto.”*

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la afectación por falta de novedad de las reivindicaciones 23 y 34 aún continua siendo pertinente, en la medida que dichas reivindicaciones presentan una falsa dependencia de las reivindicaciones 1 y 11 respectivamente, comoquiera que se trata de una categoría diferente e independiente de la reivindicación de producto. Se le recuerda al solicitante que en materia de patentes no existe la categoría de reivindicación de “Procedimiento definido por producto o por referencia a producto”, sino de producto caracterizado en función del procedimiento en campos específicos de algunas tecnologías. Adicionalmente no hay coherencia en el capítulo reivindicatorio porque las reivindicaciones 1 y 11 hacen referencia a una sal cristalina, pero el método de preparación no hace referencia a una etapa de cristalización; sino que solo menciona hacer reaccionar los compuestos de fórmula I y II con un ácido

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

lo cual se encuentra divulgado implícitamente en D1; por lo que persiste la falta de novedad.

En relación con las reivindicaciones 1 y 11 es importante mencionar que D1 se empleó para evaluar la novedad en el examen de patentabilidad en el Oficio N° 8098 de 27 de mayo de 2022. Con la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2020/0005009 del 7 de octubre de 2022), y tras realizar una nueva búsqueda se evalúa el nivel inventivo de la presente solicitud, empleando D2 y D3 como se observa en el numeral 6 del presente Oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005009		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2018/052925		26 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
21 de septiembre de 2017				X					
Solicitante									
INCYTE CORPORATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA

Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 49
Palabras clave utilizadas	Búsqueda por estructura, inhibitors of TAM kinases, salts, crystalline, cancer, pyrrolotriazine, N-(4-(4-Amino-7-(l-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrrolo[1,2- fJ [1 ,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-l - isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-l , 2,3,4- tetrahydropyrimidine-5-carboxamide, N-(4-(4-Amino-7-(l-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrrolo [1,2- fJ [1 ,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-l-isopropyl-2,4-dioxo-3- phenyl- l,2,3,4 etrahydropyrimidine-5- carboxamide
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 487/04, A61P 35/00, A61K 31/53
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)

Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI, ISA/EPO/USPTO	NC2018/0011550 WO2017172596	14/12/2018 05/10/2017	23, 34	(Pág. 94-96, 200, Ejemplo 63, 215, Ejemplo 83, Rev. 48)	X
SIPI	NC2021/0000923	30/04/2021	-	-	A, T
ISA/EPO	WO2017027717	16/02/2017	-	-	Y
STNext	EP2810937	10/12/2014	-	-	A
	WO2013074633	14/11/2011	2 a 22, 24 a 33, 35 a 49	(Reivindicación 1, Párr. 0037, 0038, Ejemplo 150)	Y
Google Académico	Brittain, H. G. (1)	2009	-	-	A
	Caira, M. (2)	1998	-	-	A
Orbit	US2015031676	29/01/2015	-	-	A
	EP2465505	20/06/2012	2 a 22, 24 a 33, 35 a 49	(Reivindicación 1, Pág. 30, Línea 17, Ejemplo 5)	Y
Patbase	US2008045528	21/02/2008	-	-	A
	US2011015212	20/01/2011	-	-	A
	US2011224190	15/09/2011	-	-	A
	US2017057965	2/03/2017	-	-	A

(1) Brittain, H. G. (2009) Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición

(2) Caira, M. (1998). Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, *Topics in Current Chemistry*, 198, 163 -208. Recuperado de: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-69178-2_5

(3) Mirmehrabi M. and Rohani S. (2005). An Approach to Solvent Screening for Crystallization of Polymorphic Pharmaceuticals and Fine Chemicals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94,1560-1576. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354916318123>



Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (13/10/2023)	

