

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 12 de octubre de 2023 y a mi solicitud de plazo del 10 de enero de 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **16681** en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

3.1. Modificación del capítulo reivindicatorio.

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del Solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Señor Examinador en su concepto técnico. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- Las reivindicaciones 3-5, 7-12, 14-20, 24-27, 29, 30, 32, 33 y 39 actualmente presentadas fueron eliminadas.
- En la reivindicación 1, se limitó el alcance de los distintos sustituyentes, reemplazando los actualmente presentados por aquellos indicados en la actual reivindicación 30.
- En la reivindicación 6 actualmente presentada (ahora reivindicación 3), se eliminó 1-(trifluorometil)cicloprop-1-ilo de las posibles identidades de R².
- En la reivindicación 13 actualmente presentada (ahora reivindicación 4) se eliminó la mención a CONR^{c4}R^{d4} y de R^{a4}, R^{c4} y R^{d4}.

- En la reivindicación 21 actualmente presentada (ahora reivindicación 5), se eliminó la mención a haloalquilo.
- En la reivindicación 28 actualmente presentada (ahora reivindicación 8) se retiró la mención de acetidina-1-carbonilo.
- En la reivindicación 31 actualmente presentada (ahora reivindicación 9) se eliminó la mención a que Cy¹ sea cianofenilo.
- En la reivindicación 34 actualmente presentada (ahora reivindicación 10) se eliminaron algunos de los compuestos actualmente reclamados.
- Se agregó la nueva reivindicación 14, que reclama los compuestos que fueron eliminados de la reivindicación 34.

De acuerdo con lo anterior, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 15 reivindicaciones**, que cuentan 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.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

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

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 1 incluye un disclaimer (exclusión), el cual no es aceptable porque no define con claridad los grupos sustituyentes específicos correspondientes a R4, sino que menciona un listado extenso de posibilidades de lo que significa R4 y con las exclusiones (a), (b) que abarcan las páginas 245 a 257. Se sugiere eliminar estos disclaimer y definir con claridad el significado de R4."*

Por favor note que la reivindicación 1 ya no incluye ningún disclaimer, por lo que esta objeción ha sido superada.

- *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 31 y 38 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."*

Al respecto, por favor note que la reivindicación 1 fue modificada para que las definiciones de los distintos sustituyentes reflejen de manera más cercana los distintos compuestos ejemplificados en la descripción. Debido a que los distintos sustituyentes ahora tienen una menor amplitud, la persona versada en la materia puede fácilmente reconocer el alcance de la protección, que corresponde a una generalización razonable de los compuestos sintetizados, toda vez que las distintas alternativas de cada sustituyente están estrechamente relacionadas con dichos compuestos.

Debido a que las reivindicaciones siguientes dependen de la reivindicación 1, sea de forma directa o indirecta, las restricciones de alcance hechas a la reivindicación 1 también aplican a ellas. En este punto, vale la pena resaltar que la única reivindicación que no depende de la reivindicación 1 es la reivindicación 14, que reclama algunos compuestos específicos, por lo que su materia es clara y concisa.

En vista de todo lo anterior, solicito que esta objeción sea retirada.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 39 indica el uso que puede darse al producto reivindicado cuando menciona "un método para inhibir una actividad de un receptor de adenosina in vitro (...)", el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes, siempre y cuando se encuentren completamente sustentadas en la descripción."*

Por favor note que la reivindicación 39 fue eliminada.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso, supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada carecería de nivel inventivo dadas a las enseñanzas de los documentos **WO2004092177 (D1)** y **WO03044021 (D2)**.

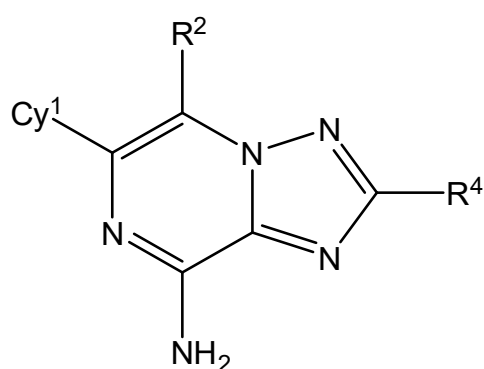
En este sentido, el examinador considera que D1 es el estado del arte más cercano a la reivindicación 1, pues divulga compuesto de fórmula (I) con alta afinidad por el receptor de adenosina A2a. Así, el examinador señala que la diferencia entre la invención de la reivindicación 1 y D1 consiste en el enlace entre Cy¹ y el núcleo central.

Sin embargo, el examinador considera que no hay evidencia que permite asociar dicha diferencia a un efecto técnico distinto al ya indicado en D1, y que la inclusión de un grupo Cy¹ unido directamente al núcleo central de pirazina ya estaba divulgado en D2, que se refiere a derivados de indolizina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cancer y enfermedades neurodegenerativas.

Por lo tanto, el examinador concluye que habría sido obvio incluir el grupo Cy¹ de D2 en el compuesto de D1 para llegar a la invención reclamada, por lo que esta carece de nivel inventivo.

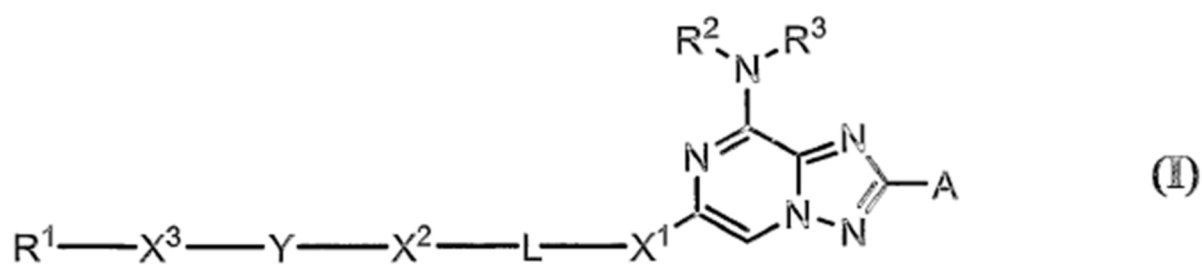
Frente a estos señalamientos, me permito diferir de la opinión del examinador, pues las enseñanzas de D1 y D2, y su combinación, no son suficientes para anticipar de manera obvia los compuestos reclamados, con todas sus características técnicas, como se demuestra con los siguientes argumentos.

En primer lugar, y en vista de las modificaciones realizadas, vale la pena establecer cuál es la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado. En este sentido, la reivindicación 1 se refiere a los compuestos de Fórmula (IIIa):



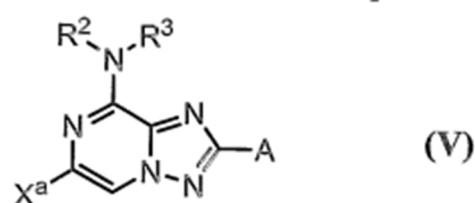
en donde Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo, y R² y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1 y dependientes.

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



en donde A puede ser arilo o heteroarilo, y X^1 puede ser un enlace, alquileo, alquenileno o alquinileno.

Adicionalmente, que el examinador también menciona en su análisis la fórmula (V) de D1:



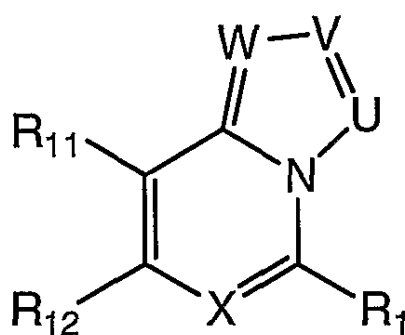
Donde A puede ser arilo o heteroarilo, y X^a puede ser cloro, bromo o yodo.

En este sentido, me permito señalar que D1 enseña que la posición equivalente a R^4 , es decir el grupo A, de esta invención es arilo o heteroarilo, pero dicho sustituyente en esta solicitud puede ser fenil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, heteroaril-alquilo, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$ y $S(O)_2R^{b4}$, los cuales no se encuentran dentro de las definiciones del grupo A en D1, ni son sugeridas por dicho documento.

Por lo tanto, la definición de R^4 establecida para los compuestos de la invención representa una característica distintiva entre la invención y D1.

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 presentan diferencias frente a los compuestos de D2, tales como el núcleo [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, así como el grupo cianofenilo o ciano-fluoro-fenilo. 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 cianofenilo o ciano-fluoro-fenilo de 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 TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8, que son moléculas claramente distintas a las estudiadas para los compuestos de la presente solicitud.

Habiendo establecido las diferencias entre los compuestos de D1, D2, y aquellos de esta solicitud, junto con los distintos problemas técnicos abordados, me permito señalar que el examinador no ha proporcionado ningún análisis sobre **por qué la persona versada en la materia habría de combinar las enseñanzas de D1 y D2** en la manera que está proponiendo, para así llegar a la invención reclamada. En este sentido, es necesario tener en cuenta que, para evaluar el nivel inventivo, el examinador debe ponerse en la posición de la persona versada en la materia **antes del desarrollo de la invención estudiada**, y determinar si existiría alguna **motivación** para consultar los documentos citados y/o combinar sus enseñanzas, **independientemente de si dicha persona hubiera tenido las herramientas o las capacidades para hacerlo**. Por lo tanto, el examen de nivel inventivo debe enfocarse en el **por qué** se harían las modificaciones, y **no en si la persona versada hubiera podido hacerlas**.

Particularmente, el examinador no proporciona ninguna explicación acerca de por qué la persona versada estaría motivada a incluir específicamente el grupo heteroarilo sustituido de D2 en los compuestos de D1, lo cual cobra particular importancia porque, como ya se mencionó, D2 falla en divulgar algún compuesto con un **grupo arilo en la posición equivalente a Cy¹**, pues todos los compuestos de este documento divulgan heteroarilos en dicha posición. Asimismo, D2 presenta otras diferencias estructurales que tampoco fueron tenidas en cuenta por el examinador, tales como la **ausencia de ejemplos con aminas primarias**, como se requiere en las reivindicaciones actuales y modificadas. Si bien D2 comprende, dentro de su generalidad, las aminas primarias, ninguno de sus ejemplos contiene dichas aminas. De hecho, este documento, en sus páginas 33 a 35, indica que las aminas sustituidas son preferidas sobre las aminas primarias. Asimismo, los compuestos de D2 contienen un núcleo de triazolo-pirimidina, por lo que **fallan en divulgar el núcleo de triazolo-pirazina requerido en esta solicitud**.

Por lo tanto, resulta claro que las diferencias estructurales entre D1, D2 y los compuestos de esta solicitud no permitirían llegar de manera inequívoca a los compuestos de esta invención, pues ninguno de los dos divulga un grupo cianofenilo o cianofluorofenilo en la posición de Cy¹, como se requiere en las nuevas reivindicaciones, la posición equivalente a R⁴ no tendría ninguno de los grupos requeridos por las reivindicaciones, y tampoco resulta evidente si tras dicha combinación el núcleo central sería de triazolo-pirimidina o triazolo-pirazina, ni si la amina sería primaria o sustituida, descartando la posibilidad de que los compuestos de esta solicitud sean obvia y directamente derivables del arte previo.

Aparte de las claras diferencias estructurales de los compuestos de D2 y aquellos de esta solicitud, el examinador tampoco proporciona ninguna explicación de por qué una persona normalmente experta en la materia se fijaría en los compuestos de D2 para crear compuestos para modular la actividad de los receptores de adenosina, cuando los compuestos de este documento están diseñados para enfermedades mediadas por otras moléculas, lo cual es reconocido por el examinador.

En este aspecto, el Examinador argumenta que los compuestos de D2 están dirigidos al tratamiento de las mismas enfermedades; sin embargo, D2 afirma que los compuestos *"son efectivos para el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8, y otras enfermedades, tales como cáncer, dolor y diabetes."* Así, el examinador no explica por qué una persona normalmente experta en la materia, que busque modular los receptores de adenosina y tratar enfermedades relacionadas con la actividad de los receptores de adenosina, se fijaría en compuestos de los que se ha enseñado que son útiles para enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8. Por lo tanto, **la persona experta en la materia no se fijaría en compuestos que se han enseñado que son útiles para enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8.** Por lo tanto, la persona versada **no habría estado motivada** para modificar los compuestos de D1 en vista de D2 para llegar a los compuestos definidos en las reivindicaciones.

En vista de todo lo anterior, se concluye que realmente no existe ninguna motivación para tomar los compuestos de D2, o siquiera haber consultado dicho documento, y combinarlos con los compuestos de D1 para llegar a la invención reclamada. Es más, incluso si esa combinación se hubiera hecho, las diferencias estructurales entre los compuestos de D1, D2 y esta invención habrían impedido que los compuestos reclamados fueron obtenidos directamente, al menos por el hecho de que Cy¹ es cianofenilo o cianofluorofenilo, lo cual no es considerado por ninguno de los dos documentos.

Así, pareciera que el examinador simplemente hubiera tomado residuos específicos de D1 y D2 y aducir que su combinación es obvia, ignorando el hecho de que los compuestos de D1 y D2 son estructuralmente distintos y atienden problemas técnicos diferentes, por lo que no hay motivo lógico para combinarlos. Por lo tanto, la única manera de unir dichos documentos es teniendo conocimiento previo de la invención, lo que es un análisis de retrospectiva incorrecto para el estudio del nivel inventivo. Al hacer el ejercicio correcto, el examinador reconocerá que los compuestos reclamados no son obvios al menos por los motivos mencionados arriba, por lo que cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Aunado a lo anterior, y sin perjuicio de ello, la descripción divulga que los compuestos donde Cy¹ es 3-cianofenilo o 3-ciano-2-fluorofenilo, como se requiere las reivindicaciones modificadas, exhiben actividad moduladora del receptor de adenosina. Los datos biológicos que apoyan la actividad de inhibición de A2A de una gama de compuestos probados se proporcionan, por ejemplo, en los Ejemplos A-D y la Tabla 1, páginas 274-275 y 278-280 de la solicitud PCT tal como se presentó.

Por lo tanto, los compuestos reclamados no solo no son obvios frente a los documentos del arte previo citado, sino que además presentan un efecto técnico inesperado, reforzando la idea de que estos cumplen con el requisito del nivel inventivo.

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.

5. **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.

6. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **16681**, 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.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **244 a 253** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**.

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

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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