

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 "**SALES DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM**"- Clase **C07D 487/04.**- Expediente número **NC2020/0005009.**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 25 de octubre de 2023 y a mi solicitud de plazo del 23 de enero de 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **17693** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la novedad y el nivel inventivo me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones.**

Con el fin de superar las objeciones del Examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

- En las reivindicaciones 1 y 11 (**reivindicaciones reenumeradas 1 y 10**) se incluyeron las características del termograma de DSC de las sales reclamadas. Esta modificación encuentra sustento en las reivindicaciones 3 y 13 actualmente presentadas.
- En la reivindicación 23 (**reivindicación reenumerada 21**) se incluyeron características adicionales del proceso reclamado que encuentran soporte en las reivindicaciones 25, 28 y 29 actualmente presentadas.
- En la reivindicación 34 (**reivindicación reenumerada 27**) se incluyeron características adicionales del proceso reclamado que encuentran soporte en las reivindicaciones 36 y 39 actualmente presentadas.
- Se eliminó la expresión "*al menos*" y se especificaron el número de picos de XRPD a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- Se eliminaron **las reivindicaciones 3, 13, 25 a 29, 36 a 39 y 41 a 49 actualmente presentadas.**

- La numeración y las dependencias fueron modificadas de manera acorde con las modificaciones antes descritas.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 29 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

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

1.1. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio el Examinador afirma lo siguiente:

- *"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."*

Se señala que tanto en las reivindicaciones de producto como en las de proceso se han incluido características adicionales con el fin de caracterizar de una mejor manera las sales reclamadas y los procesos para su obtención.

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones independientes incluyen todas las características esenciales de la invención, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"Las reivindicaciones 1 y 11 no son claras, (...) 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."*

En este sentido, se señala que las reivindicaciones 1 y 11 (reivindicaciones reenumeradas 1 y 10) fueron modificadas y ahora, además de mencionar los picos

del patrón de difracción de rayos X en polvo, incluyen las características del termograma de DSC.

En consecuencia, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"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."*

En este aspecto, se señala que el término "al menos" se eliminó del capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"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."*

En este sentido, se señala que las figuras no afectan la claridad y la concisión de las reivindicaciones.

De hecho, la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su sección 4.3.1. relacionada con el "Contenido de las Reivindicaciones" indica que una forma cristalina puede caracterizarse estructuralmente mediante el "Patrón de Difracción de Rayos X en polvo (PDRX) y su Fig. respectiva junto con DSC, DTA, TGA, HSM, espectroscopías RAMAN, IR o RMN-C¹³" (página 104, énfasis añadido).

Así las cosas, reivindicaciones relacionadas con una forma cristalina pueden incluir la figura de su patrón de difracción de rayos X en polvo, y por extensión, podrían incluir figuras relacionadas con otras técnicas empleadas para su caracterización (por ejemplo, DSC y TGA).

En vista de lo anterior, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"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 primer lugar, se señala que las reivindicaciones 23 y 34 (reivindicaciones reenumeradas 21 y 27) fueron modificadas y ahora incluyen etapas y condiciones adicionales de los procesos reclamados.

En segundo lugar, se aclara que las reivindicaciones objetadas no pretenden definir los procesos reclamados en función del producto obtenido. De hecho, la definición de estos procesos se está haciendo mediante sus etapas y condiciones. Así, la mención a las reivindicaciones 1 y 11 (ahora reivindicaciones 1 y 10) no pretende establecer una dependencia, sino que se utiliza para establecer una relación entre el proceso y la sal reclamada. Esto es aceptable a la luz de los lineamientos de la Guía para Examen, la cual en la página 109 establece que: *"Reivindicaciones que se refieren a una reivindicación de otra categoría. La relación que existe entre reivindicaciones no es siempre de dependencia. Una reivindicación puede referirse a otra, pero no depender de ella. Esta forma de redactar las reivindicaciones da coherencia al capítulo reivindicatorio, porque explica que existe una relación entre los objetos reivindicados. Este tipo de redacción es llamada "falsa dependencia", con el fin de hacer énfasis en que en realidad no hay dependencia entre esas reivindicaciones independientes y, por lo tanto, es aceptable" (énfasis añadido).*

Finalmente, se señala que hay coherencia entre las reivindicaciones de proceso y las reivindicaciones de la sal, pues las primeras definen una serie de etapas, incluyendo una etapa de precipitación, que permiten obtener las sales descritas.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

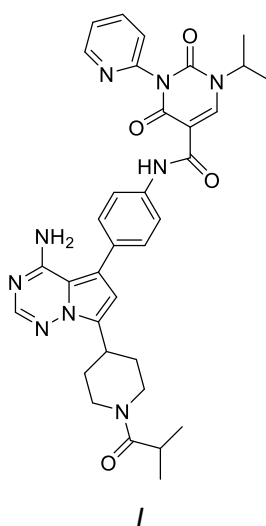
2. **NOVEDAD.**

El Examinador afirma que las reivindicaciones 23 y 24 carecen de novedad en vista de las enseñanzas del documento D1 (NC2018/0011550).

En vista de lo anterior, me permito enfatizar que **D1 no describe los procesos de obtención de las sales, como se definen en las reivindicaciones reenumeradas 21 y 27.**

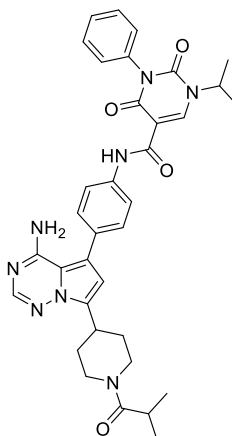
En este sentido, se reitera que las reivindicaciones reenumeradas 21 y 27 ahora incluyen etapas y condiciones adicionales de los procesos reclamados, como se muestra a continuación:

21. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



con ácido maleico para formar dicha sal; en donde dicha reacción del compuesto de Fórmula I y ácido maleico se realiza en presencia de un componente solvente, en donde dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano; y en donde el proceso comprende además retirar una parte sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

27. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



II

*con ácido sulfúrico para formar dicha sal, donde el proceso comprende:
añadir el compuesto de Fórmula II a un componente solvente para formar una solución;
añadir ácido sulfúrico a dicha solución a temperatura ambiente;
concentrar la solución para formar una suspensión;
agitar la suspensión a una temperatura de 60°C a 70°C; y
enfriar la suspensión hasta una temperatura de 15°C a 25°C para precipitar dicha sal;
y donde el componente solvente comprende metanol y diclorometano.*

El documento **D1** no divulga todas las etapas y condiciones que se mencionan en dichas reivindicaciones.

En este sentido, me permito recordar a esa Oficina que la "Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad" en la sección 4.6.9.4. referente al examen de novedad, establece que se debe evaluar si las características técnicas esenciales de la invención están en el estado de la técnica, si dichas características no están, el objeto de la invención es nuevo.

Teniendo en cuenta que el documento **D1** no enseña todas las características esenciales de la materia reclamada por la presente solicitud, ésta cumple con el requisito de novedad y con las disposiciones del artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000.

3. **NIVEL INVENTIVO.**

El Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 22, 24 a 33 y 35 a 49 carecen de nivel inventivo en vista de los documentos **D2** (EP2465505) y **D3** (WO2013074633).

El Examinador considera que D2 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que 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.

En opinión del examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 y D2 consiste en el 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 el compuesto se encuentra como la sal cristalina del ácido maleico caracterizada por XRPD.

El Examinador considera que no hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Además, el examinador afirma que D3 ya divulgaba la inclusión del anillo de tetrahidropirimidina unido a la carboxamida en compuestos inhibidores de cinasa, así como las sales de los compuestos inhibidores de AXL y cMET de fórmula I que incluyen las sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos.

Asimismo, el Examinador asegura que es de 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 y que compuestos como el de esta solicitud, se transforman en sus formas cristalinas polimórficas, en donde los diferentes cristales de una misma sustancia varían en propiedades tales como la solubilidad, la estabilidad y la higroscopicidad.

Adicionalmente, el Examinador afirma que el sustituyente isobutiril sobre el piperidin está sugerido en D2.

En consecuencia, el Examinador considera que la persona normalmente experta en la técnica 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 que la considera obvia.

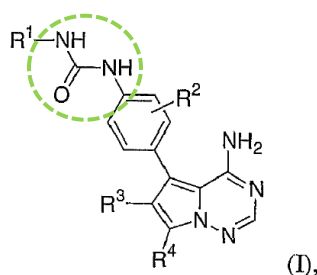
El Examinador realiza un análisis análogo y concluye que las reivindicaciones 11 y 24 también carecen de nivel inventivo.

Finalmente, el Examinador concluye que las reivindicaciones dependientes 2 a 10, 12 a 22, 25 a 33 y 35 a 49 también carecen de nivel inventivo.

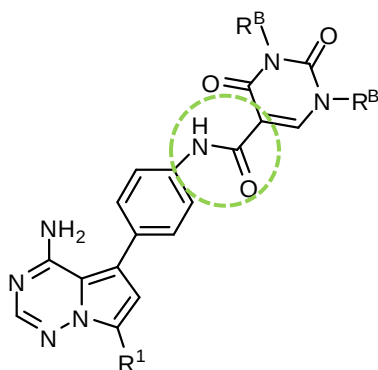
En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Examinador no enseñan, sugieren ni anticipan la invención reivindicada.

Las reivindicaciones se dirigen a compuestos que son estructuralmente divergentes de aquellos en D2, por lo que el experto en la técnica no habría tenido motivación para modificar los compuestos en D2 para llegar a los compuestos reivindicados.

Específicamente, D2 enseña compuestos de Fórmula I para tratar trastornos hiperproliferativos y/o de angiogénesis:



Por su parte, las sales reivindicadas son sales de compuestos de la siguiente fórmula:



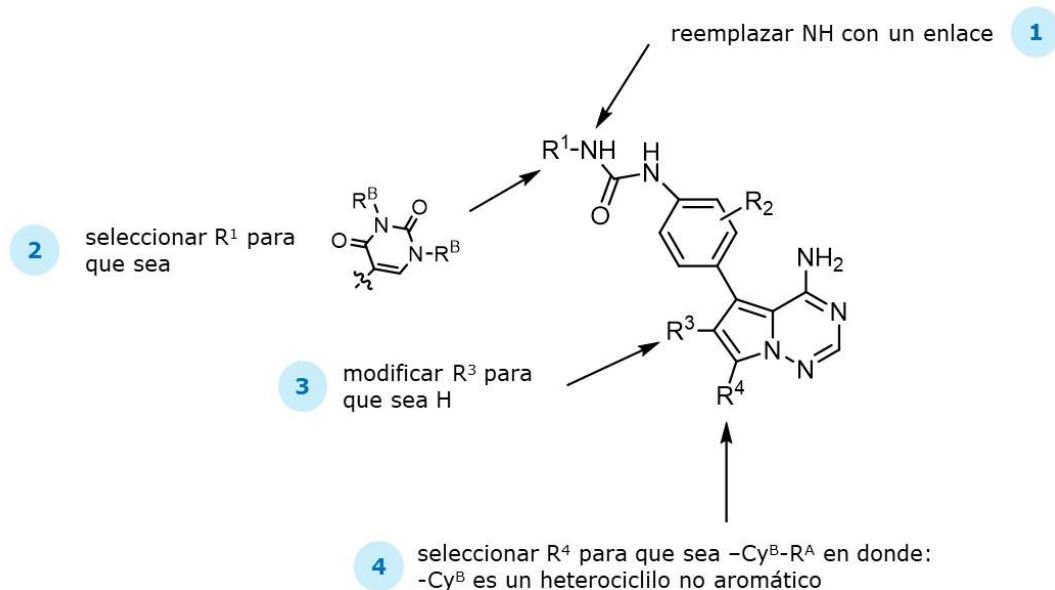
Ahora, los compuestos reclamados no se superponen, ni siquiera genéricamente, con los compuestos de D2.

Por un lado, y como se resalta en las estructuras de arriba, los compuestos reclamados contienen un enlace amida, mientras que los compuestos de D2 contienen un enlace tipo urea. Existen diferencias adicionales entre los compuestos reclamados y la Fórmula I de D2, como se explica a continuación.

Primero, el sustituyente R³ de los compuestos de Fórmula I de D2 es un grupo alquilo(C₁-C₅), C(O)-R⁹⁶, C(O)-O-R¹⁰¹ o C(O)-NR¹⁰²R¹⁰³ opcionalmente sustituido. Por el contrario, los compuestos reclamados tienen un hidrógeno en la posición correspondiente.

En segundo lugar, los sustituyentes R⁴ de Fórmula I de D2 (correspondientes a R¹ en los compuestos reclamados) no incluyen un sustituyente cíclico no aromático unido directamente al núcleo de pirrolotriazina. Por el contrario, R¹ de los compuestos reivindicados es un grupo piperidinilo.

En vista de lo anterior, para llegar a los compuestos reclamados a partir del compuesto de Fórmula I de D2, un experto en la técnica tendría que realizar las siguientes selecciones y modificaciones:



- 1) reemplazar NH en el enlace urea con un enlace para proporcionar un enlace amida;
- 2) seleccionar R¹ de D2 para que sea una 2,4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidropirimidina opcionalmente sustituida;
- 3) modificar R³ de D2 para que sea H;
- 4) modificar R⁴ de D2 para que sea un grupo heterociclilo unido *directamente* al núcleo de pirrolotriazina.

El examinador no ha proporcionado ninguna razón por la cual un experto en la técnica estaría motivado a realizar todas las selecciones y modificaciones anteriores.

En este aspecto, me permito enfatizar que el documento **D2** no describe ningún compuesto que tenga un grupo 2,4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidropirimidina como parte de sus estructuras. En consecuencia, basándose en la divulgación de D2, es difícil ver cómo un experto en la materia habría estado motivado para preparar compuestos que tienen el resto 2,4-dioxo-1.2.3.4-tetrahidropirimidina (en la posición R¹ de D2) como se indica en las reivindicaciones de la presente solicitud.

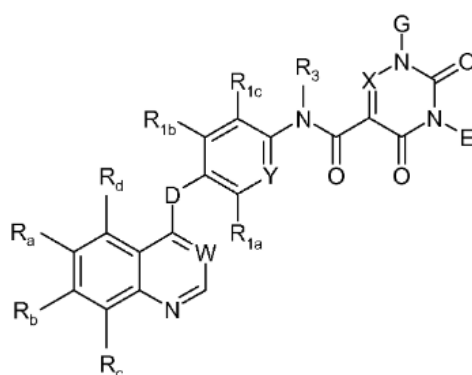
Adicionalmente, el documento **D2** describe compuestos útiles para el tratamiento de trastornos asociados con actividad quinasa aberrante que incluyen FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie2, PDGFR, Aurora A, Aurora B, EphB4, EphA2, p70S6K, RSK, TrkA, Trk B, RET, Src, c-Yes y Fyn (página 76, párrafo [0108] de D2). En este sentido, en **D2** no hay enseñanzas ni datos biológicos sobre el uso de estos compuestos para la inhibición de la subfamilia TAM de receptores tirosina quinasas (RTK), incluidos AXL, MER y TYRO3 en el tratamiento del cáncer.

Basándose únicamente en las enseñanzas de **D2**, un experto en la técnica no esperaría que los compuestos reclamados fueran inhibidores de AXL, MER y TYRO3. En contraste con

la divulgación de **D2**, la presente solicitud contiene datos que demuestran que los compuestos reclamados son inhibidores de AXL, MER y TYRO3 (tal como se muestra en la Tabla 15 de la descripción).

Ahora, al evaluar las enseñanzas del documento **D3**, se puede concluir que este documento no soluciona las deficiencias de **D2**.

El documento **D3** está dirigido a compuestos que tienen la siguiente estructura central:



Esta estructura central es completamente diferente a la de los compuestos reclamados. Es difícil ver por qué un experto en la técnica evaluaría D3 y lo combinaría con la divulgación de **D2**.

En vista de lo anterior, se puede concluir que no existen indicaciones suficientes que hubieran llevado a un experto en la técnica a realizar los cambios necesarios en los núcleos de **D2** y **D3** y combinarlos entre sí con el fin de llegar a los presentes compuestos sin el beneficio de la retrospectiva.

De manera análoga, se señala que los documentos **D2** y **D3**, solos o en combinación, no proporcionan indicaciones que hubieran llevado a un experto en la técnica a plantear los procesos para preparar las sales reclamadas con todas sus etapas y condiciones.

En este sentido, me permito recordar a esa Oficina que la "Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad" en la sección 4.7.4.1. establece que, como parte del examen de nivel inventivo se debe evaluar si *"hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (**no sólo que podría indicar, sino que indicaría**) a la persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico, **cómo modificar o adaptar** el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva"* (énfasis añadido).

Teniendo en cuenta que en los documentos citados no existen indicaciones que permitan llegar a los compuestos y procesos reclamados, éstos si tienen nivel inventivo.

Por lo tanto, se ha demostrado que la materia reclamada sí cumple con el artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

4. **CONCLUSIÓN.**

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

Asimismo, y en vista de los argumentos presentados respecto de los documentos citados por el Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud objeto de estudio cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrándose así, de manera irrefutable, la patentabilidad de esta solicitud.

5. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **17693**, solicito amablemente se me notifique para realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

6. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las **páginas 130 a 139** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **29 reivindicaciones**.

7. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

8. 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**