



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 80861

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de abril de 2020 con el N° NC2020/0005009, por INCYTE CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/052925 del 26 de septiembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 893 el 29 de mayo de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 17693 de 25 de octubre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada bajo el N° NC2020/0005009 el 06 de marzo de 2024 nuevas reivindicaciones 1 a 29 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2024/0010646 el 02 de agosto de 2024, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 25 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud.

Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso dichas reivindicaciones 1 a 25 incluidas en el radicado bajo el N° NC2024/0010646 el 02 de agosto de 2024 cumplen los requisitos indicados anteriormente, toda vez que se refieren a la sal de ácido maleico de 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-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida y la sal de ácido hemi-sulfúrico de 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 y la composición farmacéutica que las comprende que difieren de la información del estado de la técnica más cercano EP2465505 en el anillo de tetrahidropirimidina unido a la carboxamida, la sustitución del fenilo, la sustitución en el anillo



Resolución N° 80861

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

de pirrol, el sustituyente isobutiril sobre el piperidin y en que el compuesto se encuentra como la sal cristalina del ácido maleico y el ácido hemisulfúrico caracterizada por XRPD y DSC. Aunado a lo anterior, se presenta también el proceso para preparar la sal de ácido maleico de 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-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida y el proceso para preparar la sal del ácido hemi-sulfúrico de 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 que difieren de dicho citado estado de la técnica, en las etapas y las condiciones empleadas en cada caso.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de tener formas sólidas más estables del compuesto, que son útiles como inhibidores de cinasas TAM, puntualmente de AXL, MER y TYRO3, así como procesos e intermedios relacionados con estas

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 25 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0005009 el 23 de abril de 2020, tituló la invención como: “SALES DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM”. Sin embargo, no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, y de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “SALES CRISTALINAS DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM Y PROCESO PARA ELABORARLAS”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“SALES CRISTALINAS DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM Y PROCESO PARA ELABORARLAS”

Clasificación IPC: C07D 487/04, A61P 35/00, A61K 31/53

Reivindicaciones: 1 a 25 incluidas en el radicado bajo el N° NC2024/0010646 el 02 de agosto de 2024, de acuerdo con el Anexo No. 1

Titular: INCYTE CORPORATION.

Dirección: 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, Delaware 19803, Estados Unidos de América.

Inventores: Yongzhong WU, Zhongjiang JIA, Yongchun PAN, Qun LI y Jiacheng ZHOU.

Resolución N° 80861

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

Prioridades N° 27/09/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/564,070.
3/08/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/714,196.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/052925 **Fecha:** 26 de septiembre de 2018.

Vigente desde: 26 de septiembre de 2018 **Hasta:** 26 de septiembre de 2038.

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a INCYTE CORPORATION advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 de diciembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.12.19
17:02:23 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. 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-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, en donde la sal es cristalina, tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados 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 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$; y en donde la sal se caracteriza por un termograma de DSC que tiene una temperatura de inicio de $202,9 \pm 3^\circ\text{C}$ y un pico endotérmico a $211^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.
2. La sal de la reivindicación 1, que tiene una relación estequiométrica 1:1 de 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-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido maleico.
3. La sal de la reivindicación 1 caracterizada por tener un termograma de TGA con una pérdida de peso del 0,7% a $150 \pm 3^\circ\text{C}$.
4. La sal de la reivindicación 1, que comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 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 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$.
5. La sal de la reivindicación 1, que tiene dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan 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 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$.
6. La sal de la reivindicación 1, que tiene tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan 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 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$.
7. La sal de la reivindicación 1, que tiene cuatro o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan 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 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$.
8. 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-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, en donde la sal es cristalina, tiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco picos XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$, y $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$, y en donde la sal se caracteriza por un termograma de DSC que tiene una temperatura de inicio de $283,8 \pm 3^\circ\text{C}$ y un pico endotérmico a $289.4^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.
9. La sal de la reivindicación 8, que tiene una relación estequiométrica 1:0.5 de 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 con respecto a ácido sulfúrico.
10. La sal de la reivindicación 8, caracterizada por tener un termograma de TGA con una pérdida de peso del 1,5% a $100^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

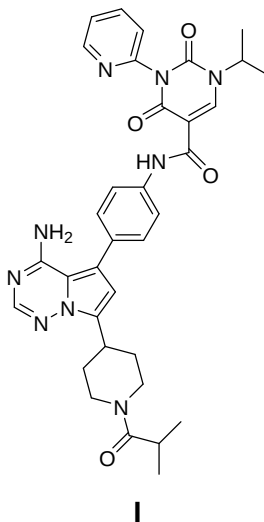
Resolución N° 80861

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

11. La sal de la reivindicación 8, que comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.
12. La sal de la reivindicación 8, que tiene dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.
13. La sal de la reivindicación 8, que tiene tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.
14. La sal de la reivindicación 8, que tiene cuatro o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.
15. Una sal que es cristalina, seleccionada de:
sal de ácido fosfórico de 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, que tiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;
sal de ácido maleico de 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, que tiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de $4.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $28.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;
sal de ácido clorhídrico de 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, que tiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $23.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;
sal de ácido salicílico de 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, que tiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de $7.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;
sal de ácido metanosulfónico de 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, que tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $5.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$; y
sal de ácido etanosulfónico de 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, que tiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $4.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $17.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.
16. Una composición farmacéutica que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.
17. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:

Resolución N° 80861

Ref. Expediente N° NC2020/0005009

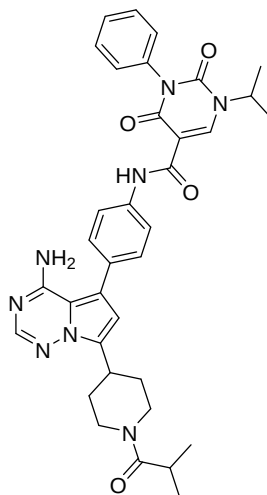


con ácido maleico para formar dicha sal; en donde dicha reacción del compuesto de Fórmula I y ácido maleico se realiza en presencia de un componente solvente, en donde dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano; y en donde el proceso comprende además retirar una parte sustancial de diclorometano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

18. El proceso de la reivindicación 17, en donde se emplea 1 equivalente de ácido maleico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula I.
19. El proceso de la reivindicación 18, en donde dicho proceso además comprende antes de dicha reacción, formar una solución del compuesto de la Fórmula I en un componente solvente.
20. El proceso de la reivindicación 19, en donde la solución se forma al calentar una suspensión del compuesto de la Fórmula I en el componente solvente a una temperatura de 45 °C a 55 °C.
21. El proceso de la reivindicación 20, en donde dicho proceso comprende además agitar dicha solución; y filtrar dicha solución para formar un filtrado antes de dicha reacción del compuesto de la Fórmula I con ácido maleico.
22. El proceso de la reivindicación 21, en donde dicho proceso comprende además agregar carbono activado y gel de sílice a la solución después de dicha etapa de calentar dicha suspensión a una temperatura de 45 °C a 55 °C para formar una solución y antes de dicha etapa de agitar dicha solución.
23. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

Resolución N° 80861

Ref. Expediente N° NC2020/0005009



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.

24. El proceso de la reivindicación 23, en donde se emplea 0.6 equivalentes de ácido sulfúrico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.
25. El proceso de la reivindicación 23, en donde el ácido sulfúrico es 1 M en agua.