

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

Señores
INCYTE CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE HPK1”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/044919
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de agosto de 2020.
PRIORIDAD: 6/08/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/883,35021/08/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/889,848

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 bajo el número NC2022/0009698 el 31 de enero de 2023, 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 nuevas formas sólidas y sales de moléculas inhibidoras de HPK1 para preparar formulaciones y formas de dosificación farmacéuticamente útiles.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formas sólidas de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 1) y sales de estas.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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. (...)"

La reivindicación 1 no es clara, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, y se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones (1 a 7). De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

capítulo reivindicatorio, teniendo en cuenta que la reivindicación de la forma cristalina incluya todas sus características esenciales. Se le recuerda al solicitante que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. 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.
2. En el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, la forma cristalina/amorfa debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con los datos del método DSC

Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo con el sustento presente en la descripción.

Las reivindicaciones 2, 3, 5 no son claras porque emplean el termino "aproximadamente", el cual corresponde a un término impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicaciones 4, 6, 7 no son claras puesto que incluyen figuras presentes en la descripción, lo cual no está permitido. Se le sugiere al solicitante caracterizar el cristal de acuerdo con los picos presentes en dichos patrones de XRDPD, termogramas DSC y TGA de acuerdo con lo sugerido previamente y eliminar cualquier referencia a dichas figuras.

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

4. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 10 grupos inventivos al considerar que el compuesto de fórmula I ya es conocido en el estado del arte (NC2020/0011530).

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo inventivo 1: Compuesto de formula I cristalino, caracterizado por los picos en rayos x mencionados (reivindicaciones 1 a 7 y parcialmente 30).
- Grupo inventivo 2: Sal del ácido fosfórico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 10, 17 y parcialmente 8, 9, 30).
- Grupo inventivo 3: Sal del ácido clohídrico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 11 18 y parcialmente 8, 9, 30).
- Grupo inventivo 4: Sal del ácido tartárico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 12, 19 y parcialmente 8, 9, 30).
- Grupo inventivo 5: Sal del ácido málico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 13, 20 y parcialmente 8, 9, 30).
- Grupo inventivo 6: Sal del ácido camforsulfónico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 14, 21 y parcialmente 8, 9, 30).
- Grupo inventivo 7: Sal del ácido mandélico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 15, 22 y parcialmente 8, 9, 30).
- Grupo inventivo 8: Sal del ácido cítrico del compuesto de formula I y una composición que la contiene (reivindicaciones 16, 23 y parcialmente 8, 9, 30).

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

- Grupo inventivo 9: Sal del ácido fosfórico del compuesto de formula II y una composición que la contiene (reivindicaciones 26, 28 y parcialmente 24, 25, 30).
- Grupo inventivo 10: Sal del ácido clorhídrico del compuesto de formula II y una composición que la contiene (reivindicaciones 27, 29 y parcialmente 24, 25, 30).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2009/058348	"Amide derivatives as sirtuin modulators"	07 de mayo de 2009
D2	Brittain, H.G.	"Polymorphism in pharmaceutical solids"	2009

D1¹ divulga compuestos moduladores de sirtuinas representados por la Fórmula Estructural (I). Estos compuestos pueden utilizarse para aumentar la longevidad celular y tratar o prevenir diversas enfermedades y trastornos, incluyendo, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o el estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, trastornos de la coagulación sanguínea, inflamación, cáncer o sofocos, así como enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial. También se describen composiciones que comprenden un compuesto modulador de sirtuinas en combinación con otro agente terapéutico. (Resumen).

D2² divulga la importancia del polimorfismo en el desarrollo de compuestos farmacéuticos. Enseña la existencia de diferentes estructuras cristalinas de una sustancia, que hacen que los sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas, así como métodos útiles para obtener distintos polimorfos de un compuesto dado (Pág. 1, 2, 15).

6. Examen de Patentabilidad

Grupo inventivo 1

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/040291108/publication/WO2009058348A1?q=pn%3DWO2009058348A1>

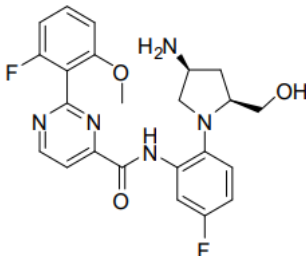
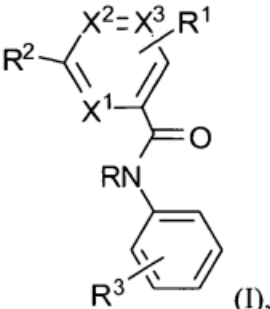
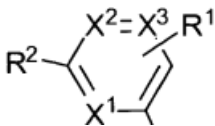
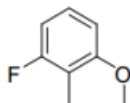
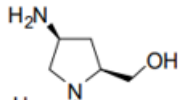
²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

6.1. 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 5 (NC2021/0016594 del 15 de mayo de 2025) refiere a: “El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

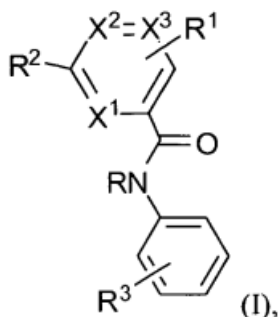
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la fórmula:	Compuesto de fórmula I (Reiv. 1)	Enseña la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y como varían sus propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad, higroscopia, solubilidad, entre otras; las cuales influyen en la biodisponibilidad del compuesto (Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2)
	 (I), (Reiv. 1)	
	 X2, X1=N X3=C (Reiv. 1)	
	R2: Fluoro-fenilo (Reiv. 1)	
	R3=Pirrolidina (Reiv. 1, Párr. 0061)	
en donde la forma sólida tiene la Forma I cristalina	Los compuestos y sales de los mismos pueden estar presentes en formas amorfas o cristalinas (incluidas las cocrystalinas y polimorfos). R=H	Enseña diversas técnicas analíticas que permiten la caracterización de un polimorfo (Pág. 318-340)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos moduladores de sirtuinas de fórmula I en dónde X1, X2 y X se seleccionan independientemente entre -CH- y -N-; el otro de X1, X2 y X3 es -CH-; R1 es un grupo solubilizante; R2 se selecciona entre fenilo, fluorofenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo N y, opcionalmente, un segundo heteroátomo seleccionado entre N, O ó S, donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con metilo; R es -H o -CH3; (Resumen, Reiv. 1)



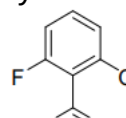
Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563



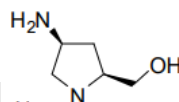
La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado

en D1, consiste en la presencia del radical metoxi en el anillo



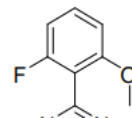
; en que el anillo

de Pirrolidina esta sustituido por -NH₂ y -CH₂-OH ..



y en que se menciona una forma sólida cristalina, particularmente la forma I cristalina.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el radical metoxi en el anillo ; los radicales -NH₂ y -CH₂-OH en el anillo de pirrolidina y mencionar la forma sólida cristalina, particularmente la forma I cristalina proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que divulga compuestos con actividad antitumoral, particularmente en cáncer (Resumen, Reiv. 1)



Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos, incluyendo una forma cristalina?

Sin embargo, identificar y caracterizar distintas formas cristalinas de un compuesto activo ya está divulgado en D2, que enseña como las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica son responsables de variaciones en las propiedades fisicoquímicas como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpia, presión de vapor, estabilidad, habito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, entre otras; por lo tanto la variación en las propiedades de las fases cristalinas tienen un efecto sobre el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Una vez se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y como podrían interconvertirse; como mínimo se debe determinar qué forma cristalina es la más estable porque dicha forma seria la elegida para continuar con el desarrollo (Pág. 1-4 de D2).

Adicionalmente, con respecto a la inclusión de radicales metoxi, -NH₂ y -CH₂-OH, no es posible determinar el efecto que presenta la presencia de dichos radicales en la estructura del compuesto reivindicado, puesto que la estructura central del anillo, a la cual se le confiere la actividad mencionada ya está divulgada en el mismo D1, por lo tanto dichas modificaciones radicalarias corresponden a cambios isoestéricos, los cuales son ampliamente conocidos por la persona normalmente versada en la materia, por ejemplo

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

al considerar las enseñanzas de *Patani et al*³ (Pág. 3152). En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia sabe qué modificaciones cómo la inclusión de radicales isoestéricos en la estructura de anillos heterocíclicos, corresponde a cambios isoestéricos conocidos, en donde las características conocidas en los compuestos finales pueden ser predecibles, cómo su posible actividad.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir otras formas sólidas del compuesto) N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida y N-(2-((2S,4S)-4- Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6- metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida, como la forma 1, de acuerdo con las enseñanzas de D2, en el compuesto de D1, y junto con sus conocimiento medios realizar modificaciones isostericas al anillo central de los compuestos mencionados en el mismo D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, se resalta que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 30 tampoco tiene nivel inventivo porque una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D1 y D2 (D1: Reiv. 1, 32, Resumen; D2: Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2 318-340), y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009/058348	1 a 7, 30	Nivel inventivo
D2	Brittain, H.G.	1 a 7, 30	Nivel inventivo

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.

³ Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. Chemical Reviews, 96(8), 3147–3176. doi:10.1021/cr950066q

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

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.



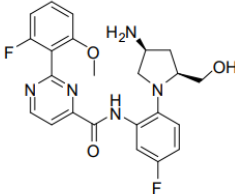
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002563		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2020/044919		5 de agosto de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/08/2019				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)		8-29	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-7, 30
Palabras clave utilizadas	Crystal, N-2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidin1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida, inhibidores de HPK1
Por esturctura	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 403/12, A61P 35/00, A61K 31/506
	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	NC2020/0011530	20/02/2018	-	-	A
ISR/EPO/USPTO	WO2019/1648846	29/08/2019	-	-	A
	WO2009/058348	07/05/2009	1-7, 30	Resumen, Reiv. 1	Y
	WO2016205942	29/12/2016	-	-	A
STN	US8293747 EP2183224	23/10/2012 06/11/2013	-	-	A A
Patbase	KR20110025224 EP2166010	09/03/2011 24/03/2010	-	-	A A
Orbit	JP2010111624 EP2789615	20/05/2010 03/05/2017	-	-	A A
Origin	JP2009235252 EP3359159	15/10/2009 15/08/2018			A A
Google Academic	Brittain, H.G	2009	1-7, 30	Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2	Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2 edition, pp 1-229			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					



Oficio N° 9615 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0002563

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(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: (16/06/2025)	

