

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 13-285797- -4                                | FECHA: 2014-10-17 17:28:08                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 6                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
ERNESTO CAVELIER FRANCO

Asunto:      Radicación:      13-285797- -4  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:           519  
                 Oficio:                    13427  
                 Folios:                    6

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/EP2012/062366 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 26/06/2012        |            |   |                               |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                                              |                   |
|-------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicado No 13-285797-00000-0000             | 05/Diciembre/2013 |
| Reivindicaciones: | 1 – 10 del radicado No. 13-285797-00000-0000 | 05/Diciembre/2013 |
| Prioridad:        | US 61 503 840                                | 01/Julio/2011     |
|                   | EP 12161547.0                                | 27/Marzo/2012     |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

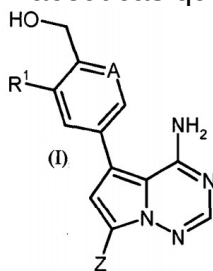
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado de que en la presente solicitud tan solo se reclaman 10 reivindicación, se procede a estudiar todo el pliego reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Pirrolotriazinas sustituidas con hidroximetilarilo y sus usos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminas sustituidas con 5-[(hidroximetil)arilo] novedosas, que presentan actividad sobre el receptor de activina tipo quinasa-1 (ALK1) y por tanto adecuados contra trastornos relacionados con la angiogénesis, en particular trastornos oculares relacionados con la angiogénesis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I) y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 487/04; A61K 31/53; A61P 27/00.

#### 4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 5, 9 y 10, que se refieren a un método de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

#### 5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicación 6 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

#### 6. De la solicitud de patente

##### Título

El título de la invención es muy general ya que hace referencia al uso de los compuestos y no señala las características estructurales que los caracterizan. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

##### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión cuando menciona:

- Cuando menciona que A es N o es C-R<sup>2</sup> y cuando menciona que Y es O, NH o NCH<sub>3</sub>, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles sustituyentes que dificultan entender el objeto de la invención.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, en sus ejemplos.

La reivindicación 8 carece de concisión cuando reclama una composición que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, ya que no se puede establecer cuál o cuáles son tales agentes terapéuticos adicionales y por tanto se podrían presenta múltiples opciones de posibles combinaciones que dificultan entender el objeto de la invención. Además dentro de la descripción, no se encuentra soporte para las composiciones que se reclaman en la citada reivindicación. Se sugiere eliminar del pliego reivindicatorio.

## 7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 01 de julio de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento | Título                                                                                                                           | Fecha de presentación |
|------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | EP1873157 | "Pyrazolopyrimidines and salts thereof, pharmaceutical compositions comprising same, methods of preparing same and uses of same" | 02/Enero/2008         |

El documento D1 <sup>1</sup> (resumen) divulga pirazolopirimidinas que tienen actividad sobre el crecimiento vascular irregular tal como angiogénesis.

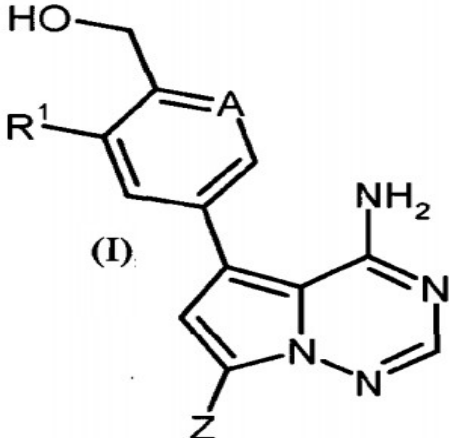
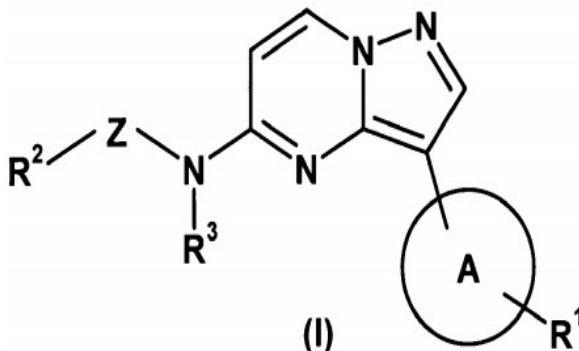
## 8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "*un compuesto de la Fórmula (I)*" en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver radicado No. 13-285797-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

<sup>1</sup>URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1873157&KC=&locale=en\\_EP&FT=E](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1873157&KC=&locale=en_EP&FT=E)

| Características esenciales                                                                   | D1                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>(I)</p> |  <p>(II)</p> <p>[[pág 24, primer compuesto]]</p> |
| A es N o C-R <sup>2</sup><br>R <sup>1</sup> es H                                             | A es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más R <sup>1</sup> , siendo R <sup>1</sup> hidroxí                                   |
| NH <sub>2</sub>                                                                              | Z es un enlace, R <sup>2</sup> y R <sup>3</sup> son H                                                                              |
| Z es alquilo o cicloalquilo                                                                  | No menciona                                                                                                                        |
| Anillo principal es una pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina                                 | No menciona sino que el anillo principal es una pirazolo[1,5-a]pirimidina amina                                                    |

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga pirazolopirimidinas que tienen actividad sobre el crecimiento vascular irregular tal como angiogénesis.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste principalmente en los heteroátomos del anillo estructural principal que es una pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina mientras que en el documento D1 es una pirazolo[1,5-a]pirimidina amina.

Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que cuando se observan los ensayos reportados en el documento D1 se puede apreciar (D1: ver párr. [0118-0124]) que los valores de actividad determinados en IC<sub>50</sub> en el ensayo de inhibición sobre quinasas ALK1, mostraron datos que varían desde 1 nM hasta 1µM, preferiblemente entre 1 nM hasta 0,1µM, y en la presente invención los compuestos reclamados mostraron, en el ensayo de inhibición de enzimas sobre ALK1 quinasa, datos en IC<sub>50</sub> de entre 1 nM y 170 nM (0,17 µM), lo que evidencia que no existe un efecto técnico sorprendente o una mejoría técnica de los compuestos de la presente invención atribuible a las variaciones estructurales que se presentan en la presente invención, prácticamente la actividad es igual. En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en anillos farmacofóricos o en los sustituyentes de tales anillos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales <sup>2</sup>, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es,

<sup>2</sup> **Silverman, R. B.**, "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> o el EC<sub>90</sub> a partir de algunas modificaciones en las sustituciones del anillo principal o en la variación de alguno de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en variar los heteroátomos de un anillo de compuestos ya conocidos en el arte previo, pero que, como se mencionó anteriormente, con dicha modificación no puede observarse un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica sorprendente demostrada y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-aminas sustituidas con 5-[(hidroximetil)arilo] novedosas, que presentan actividad sobre el receptor de activina tipo quinasa-1 (ALK1) y por tanto adecuados contra trastornos relacionados con la angiogénesis, en particular trastornos oculares relacionados con la angiogénesis, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realizaba una clara sugerencia de compuestos que presentan actividad sobre el receptor de activina tipo quinasa-1 (ALK1) y por tanto adecuados contra trastornos relacionados con la angiogénesis. En particular puede observarse que los compuestos de los ejemplos que mostraron alta actividad inhibitoria sobre ALK1 quinasa (D1: párr. [0124]: 1 nM hasta 1µM, preferiblemente entre 1 nM hasta 0,1µM), en donde la estructura de los compuestos está relacionada con derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidinas y por tanto aportan una clara sugerencia para llegar a los de la presente invención.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido “modificar” los heteroátomos del anillo de pirazolo[1,5-a]pirimidinas conocidos en el documento D1, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 4, 7 y 8 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

## 9. Conclusión

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

| Ítem | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1   | EP1873157 | 1 – 4, 7 y 8               | Nivel Inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-10-21

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza