



Bogotá, D.C. 20 de enero de 2015

Doctor
JOSE LUIS SALAZAR
Director Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

Referencia: SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
TITULO: "Pirrolotriazinas hidroximetilaril sustituidas como
inhibidores ALK-1"
EXPEDIENTE: 2013-285797

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA DE FECHA
2014-10-21
OFICIO NO. 13427

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH y BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliadas en Monheim y Berlín, Alemania, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo notificado por fijación en lista de fecha 2014-10-21.

1. Excepciones de Patentabilidad

Con el fin de dar cumplimiento a las objeciones del señor Examinador se han eliminado las reivindicaciones 5, 6, 8, 9 y 10.

2. Titulo

El examinador objeta el título indicando que es muy general. Con el fin de acatar la objeción del señor Examinador se ha modificado el título de acuerdo con la solicitud PCT, esto es:

"Pirrolotriazinas hidroximetilaril sustituidas como inhibidores ALK-1"

3. Falta de concisión de la reivindicación 1

No podemos entender y además no creemos justificada la objeción por falta de concisión de la reivindicación 1. Los sustituyentes definidos para A e Y ya están muy limitados y además están

soportados por los ejemplos. De esta forma, el ejemplo 24 soporta A=N, el ejemplo 1 soporta C-R2 con R2 como H, el ejemplo 2 soporta C-R2 Con R2 como F, el ejemplo 22 soporta C-R2 con R2 como Cl. Además los ejemplos 18 soporta Y=O y el ejemplo 18 soporta Y=NH. Por lo tanto las reivindicaciones actuales al contrario de los que sostiene el examinador están perfectamente soportadas por los ejemplos. Entendemos que las reivindicaciones ya están muy limitadas en su ámbito actual y no está justificada una mayor limitación.

4. Actividad inventiva

El examinador sostiene que las reivindicaciones son obvias a la luz de EP18731578 (documento D1). No estamos en absoluto de acuerdo con esta apreciación del examinador. El informe de búsqueda internacional ya mencionaba este documento, y lo clasificaba como documento A, es decir, ya declaraba que era estado de la técnica sin relevancia alguna a efectos de la patentabilidad.

El documento D1 describe pirazolopirimidonas como inhibidores ALK-1. Las estructuras químicas descritas en D1 difieren de los compuestos reivindicados en varios aspectos. En primer lugar, los compuestos reivindicados son pirrolotriazinas no pirazolopirimidinas: si tomamos D1 como punto de partida no hay indicios en D1 que sugieran que en cambio de posición de algún nitrógeno puede dar lugar a inhibidores ALK.1 como buena actividad. Por otro lado hay muchas posibilidades sobre cómo cambiar un nitrógeno en el núcleo de la molécula, por ejemplo se puede añadir o eliminar un nitrógeno o también se puede desplazar átomos de nitrógeno a diferentes posiciones de los anillos. Sin embargo, no hay ninguna indicación en D1 acerca de desplazar los átomos de nitrógeno en las estructuras ahí descritas. D1 ni describe ni sugiere la posibilidad de mover los átomos de nitrógeno de pirazolopirimidinas hacia pirrolotriazinas.

Pero además el examinador se equivoca cuando afirma que el desplazamiento de los nitrógenos del núcleo de la estructura es la única diferencia entre la invención reivindicada y D1. D1 muestra también un patrón de sustituciones diferentes de los compuestos. Por ejemplo los compuestos de la presente invención están sustituidos dos veces en el anillo de 5 miembros mientras que los de D1 solo tienen una sustitución: D1 no describe una sustitución equivalente a la del sustituyente Z de la presente invención. Además los compuestos de la presente invención necesitan un grupo amino (NH₂) libre en la posición alfa del anillo triazina. Por el contrario. Los compuestos de D1 no están sustituidos en esa posición. Como una cuarta diferencia, está el hecho de que los compuestos de D1 están sustituidos en la posición beta del anillo de pirimidina mientras que los compuestos reivindicados no están sustituidos.

Por lo tanto, en conclusión, las características de las estructuras de la presente invención y las de D1 no se solapan, más bien lo contrario ya que el núcleo de los compuestos y el patrón de sustitución de los compuestos reivindicados frente a los de D1 son completamente diferentes, de tal forma que no hay ninguna razón lógica por la cual se pueda llegar a la conclusión de que los compuestos de la presente invención son obvios frente a los de D1. Llegar a dicha conclusión representaría un análisis erróneo y ex post facto.

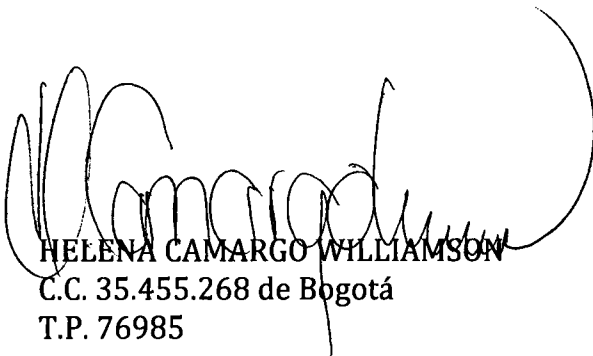
5. En consecuencia, teniendo en cuenta las modificaciones, respuestas y clarificaciones hechas en este memorial solicito al Señor examinador proceder a conceder el capítulo reivindicatorio o a darme traslado de cualquier objeción adicional sobre la respuesta y modificaciones hechas con este memorial.

ANEXOS

1. Formulario de Modificación
2. Capítulo reivindicatorio modificado en el cual se muestran las modificaciones hechas.
3. Capítulo reivindicatorio modificado que incluye las reivindicaciones como finalmente deben ser estudiadas.

Del señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C. 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76985

Bogotá, D.C., 20 de enero de 2015

Señores
Superintendencia de Industria y Comercio
La Ciudad

Ref.: Expediente: 2013-285797
Titulo: Pirrolotriazinas hidroximetilaril sustituidas como
inhibidores ALK-1"
Solicitante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Ernesto Cavelier Franco, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, con cedula de ciudadanía número 19.081.620 de Bogotá y T.P 11519, actuando en mi calidad de apoderado en el expediente de la referencia para todos los asunto de propiedad industrial, por medio del presente escrito sustituyo el poder a mi conferido a **Helena Camargo Williamson**, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, con cedula de ciudadanía número 35.455.268 de Bogotá y T.P 76985, con todas las facultades a mi otorgadas.

Atentamente,

POSSE HERRERA Y RUIZ



Ernesto Cavelier Franco
C.C. 19.081.620
T.P. 11519

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ **Patente de Invención**

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Personas Naturales ☐

Persona Jurídica ☒

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CAMARGO WILLIAMSON HELENA

35.455.268 de Bogotá

76985

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 7 No. 71 – 52 Torre A Piso 5		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
helena.camargo@phrlegal.com	3257313	3257300

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

**PROT.PODER 13-102341
PROT.PODER 13-044503**

6

Debe ser

Expediente No 2013-285797

Modificación al capítulo reivindicatorio.

☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☐ **Modificación al solicitante.**

☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

██████████ Poder, si fuere el caso, **PROT.PODER 14-044503 Y 13-102341**

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

Nombre y apellidos

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

Firma

C.C. **35.455.268 de Bogotá**

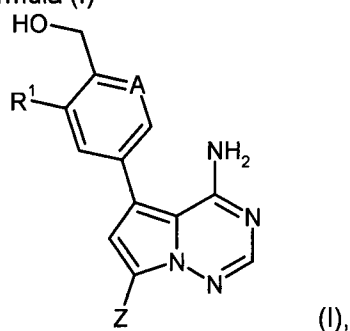
Tarjeta Profesional

76985

REIVINDICACIONES

Con formato: Ancho: 21,59 cm, Alto: 33,02 cm

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

A es N o C-R², en la que

R² representa hidrógeno, fluoro o cloro,

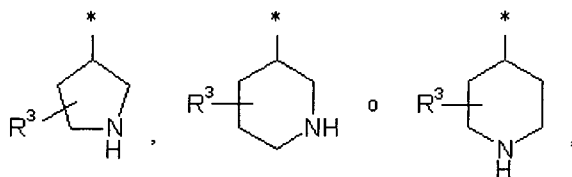
R¹ representa hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), cada uno de los cuales puede estar sustituido con hidroxilo,

o

Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

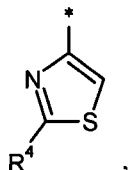
y

R³ representa hidrógeno o hidroxilo,

con la condición de que cuando R³ sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



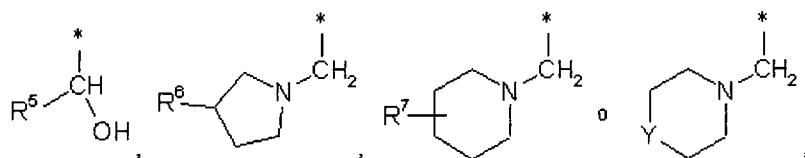
en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

R^5 representa cicloalquilo (C_3-C_6), oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo,

R^6 representa hidrógeno o hidroxilo,

R^7 representa hidrógeno o hidroxilo,

con la condición de que cuando R^7 sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

e

Y es O, NH o NCH_3 ,

o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que

A es $C-R^2$, en la que

R^2 representa hidrógeno o flúor,

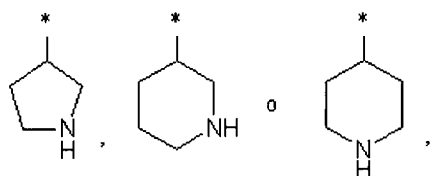
R^1 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa *n*-propilo, *n*-butilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hidroxilo,

o

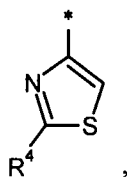
Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



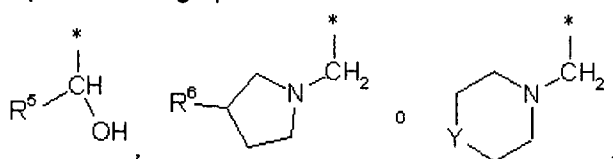
en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R^4 representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

R^5 representa ciclopropilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^6 representa hidroxilo,

e

Y es O,

o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en la que

A es $C-R^2$, en la que

R^2 representa hidrógeno o fluoro,

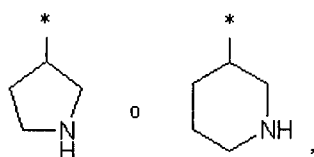
R^1 representa hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa 4-hidroxibutilo o 4-hidroxiciclohexilo,

o

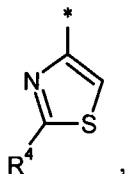
Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



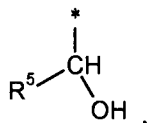
en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R⁴ representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



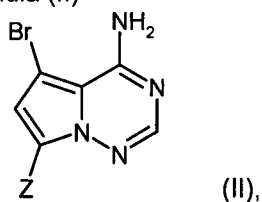
en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R⁵ representa ciclopropilo,

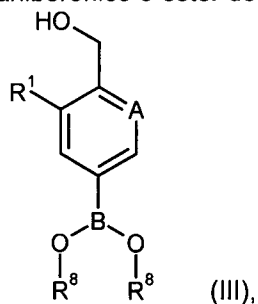
o una sal aceptable, un hidrato y/o un solvato del mismo, farmacéuticamente aceptables.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque una bromopirrolotriazina de la fórmula (II)

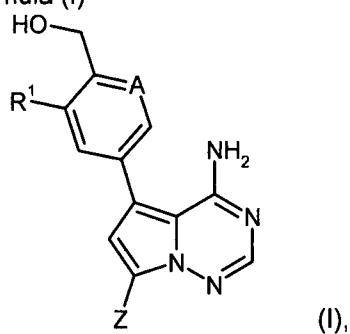


en la que Z tiene el significado indicado en la Reivindicación 1 a 3, está

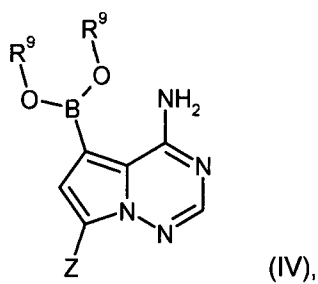
[A] acoplada con un ácido arilborónico o éster de la fórmula (III)



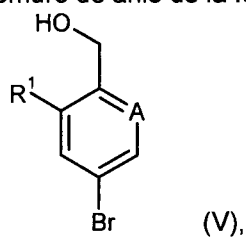
en la que A y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3,
y
R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos residuos R⁸ están unidos para formar un puente -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃- o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para dar el compuesto diana de la fórmula (I)



en la que A, Z y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3,
o
[B] convertida en primer lugar en el ácido borónico correspondiente o derivado de éster de la fórmula (IV)

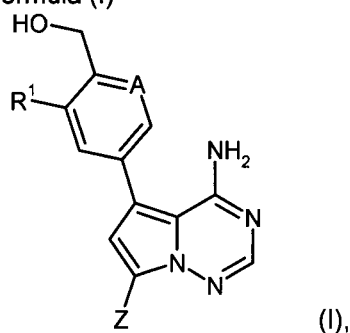


en la que Z tiene el significado indicado en la Reivindicación 1 a 3,
y
R⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos residuos R⁹ están unidos para formar un puente -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃- o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, que luego se acopla con un bromuro de arilo de la fórmula (V)



en la que A y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3,

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para también dar el compuesto diana de la fórmula (I)



en la que A, Z y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3, opcionalmente seguido, donde sea adecuado, por (i) la separación de los compuestos de la fórmula (I) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, y/o (ii) la conversión de los compuestos de la fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por medio del tratamiento con los disolventes y/o ácidos correspondientes.

~~5. Compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento o la prevención de enfermedades.~~

~~6. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética y edema macular diabético (EMD).~~

~~7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.~~

~~8. La composición farmacéutica de la Reivindicación 7 que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.~~

~~9. La composición farmacéutica como se define en la Reivindicación 7 u 8 para el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética y edema macular diabético (EMD).~~

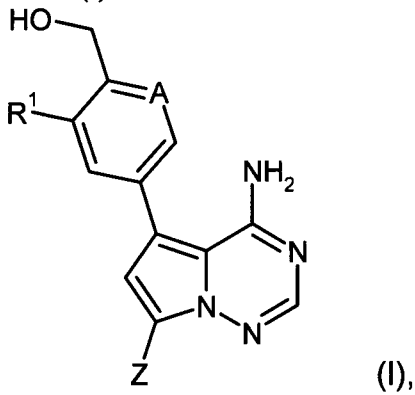
~~10. Un procedimiento para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía~~

~~diabética y edema macular diabético (EMD) en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos como se definen en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o de una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 9.~~

1d

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

A es N o C-R², en la que

R² representa hidrógeno, fluoro o cloro,

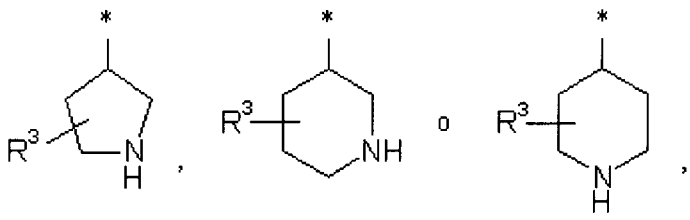
R¹ representa hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), cada uno de los cuales puede estar sustituido con hidroxilo,

o

Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

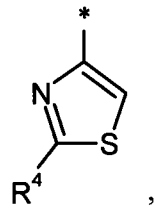
y

R³ representa hidrógeno o hidroxilo,

con la condición de que cuando R³ sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

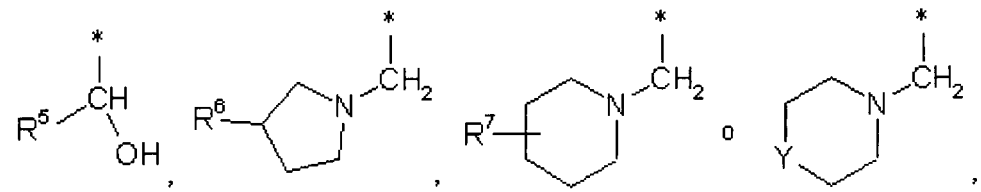
15

y

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

R⁵ representa cicloalquilo (C₃-C₆), oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidro-
piranilo,

R⁶ representa hidrógeno o hidroxilo,

R⁷ representa hidrógeno o hidroxilo,

con la condición de que cuando R⁷ sea hidroxilo, este hidroxilo no esté unido a un
átomo de carbono del anillo situado adyacente al átomo de nitrógeno del anillo,

e

Y es O, NH o NCH₃,

o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que

A es C-R², en la que

R² representa hidrógeno o fluoro,

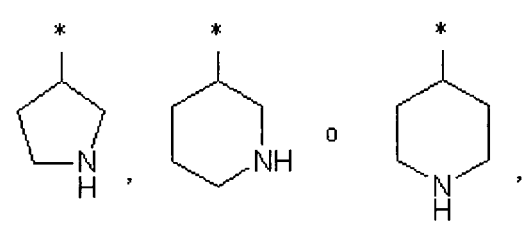
R¹ representa hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa *n*-propilo, *n*-butilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales puede
estar sustituido con hidroxilo,

o

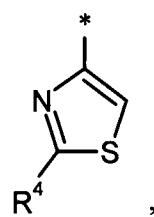
Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula

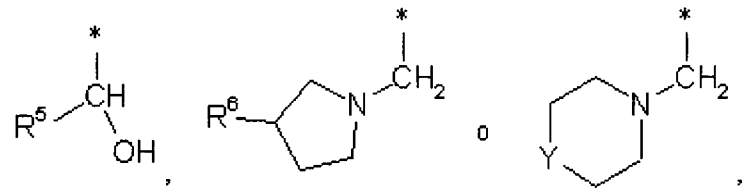


en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,
y

R⁴ representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

R⁵ representa ciclopropilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R⁶ representa hidroxilo,

e

Y es O,

o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en la que

A es C-R², en la que

R² representa hidrógeno o fluoro,

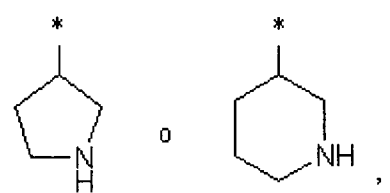
R¹ representa hidrógeno, fluoro, metilo, etilo o metoxi,

y

Z representa 4-hidroxibutilo o 4-hidroxiciclohexilo,

o

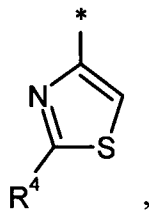
Z representa un grupo heterocíclico de la fórmula



en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

o

Z representa un grupo tiazol de la fórmula



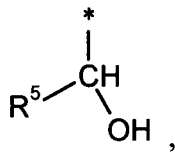
en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R⁴ representa metilo, etilo, amino o aminometilo,

o

Z representa un grupo de la fórmula



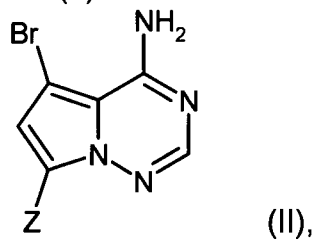
en la que * indica el punto de unión al resto de pirrolotriazina,

y

R⁵ representa ciclopropilo,

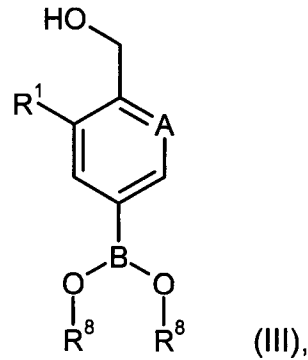
o una sal aceptable, un hidrato y/o un solvato del mismo, farmacéuticamente aceptables.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque una bromopirrolotriazina de la fórmula (II)

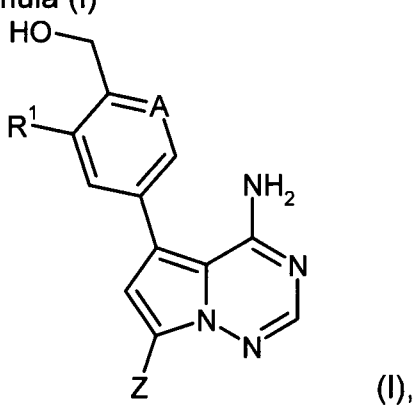


en la que Z tiene el significado indicado en la Reivindicación 1 a 3, está

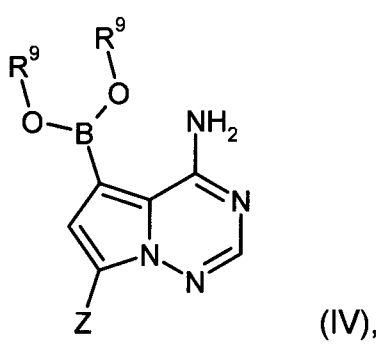
[A] acoplada con un ácido arilborónico o éster de la fórmula (III)



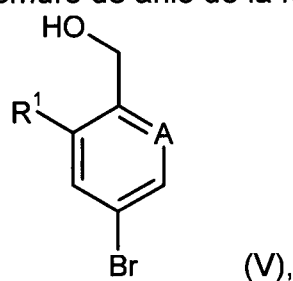
en la que A y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3,
y
R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos residuos R⁸ están unidos para formar un puente -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃- o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para dar el compuesto diana de la fórmula (I)



en la que A, Z y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3,
o
[B] convertida en primer lugar en el ácido borónico correspondiente o derivado de éster de la fórmula (IV)

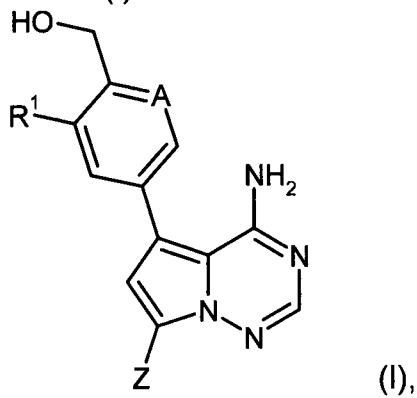


en la que Z tiene el significado indicado en la Reivindicación 1 a 3,
y
R⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o ambos residuos R⁹ están unidos para formar un puente -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃- o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, que luego se acopla con un bromuro de arilo de la fórmula (V)



en la que A y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3,

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base para también dar el compuesto diana de la fórmula (I)



en la que A, Z y R¹ tienen los significados indicados en la Reivindicación 1 a 3, opcionalmente seguido, donde sea adecuado, por (i) la separación de los compuestos de la fórmula (I) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, y/o (ii) la conversión de los compuestos de la fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por medio del tratamiento con los disolventes y/o ácidos correspondientes.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal, un hidrato y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.