

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-293288- -00003-0000
Fecha: 2016-03-17 16:49:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8 **15**

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 15-293288
Asunto : Solicitud de patente para COMPUESTOS NUEVOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER
Solicitante : BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 207, notificado por fijación en lista el 26 de enero de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LAS OBJECIONES DE UNIDAD DE INVENCION "A PRIORI"

Con el fin de superar la objeción elevada por el examinador en su informe sobre la falta de unidad de invención del previo pliego de reivindicaciones, éste ha sido limitado a 4 reivindicaciones referidas a compuestos pertenecientes al grupo inventivo 3 identificado por el examinador (compuestos en los cuales el anillo A es triazolo-piridina):

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

SOGOTÁ - Edificio Stski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina B52 - Código Postal 050021 - Tel. (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 6663 / (57) 318 532 2365 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-20 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

- La reivindicación enmendada 1 está soportada por los ejemplos 5.1-5.6 de la memoria descriptiva.
- La reivindicación enmendada 2 está basada en la reivindicación previa 12.
- La reivindicación enmendada 3 está basada en la reivindicación previa 14.
- La reivindicación enmendada 4 está basada en la reivindicación previa 15.

III. EN CUANTO A LA INCLUSIÓN DE REIVINDICACIONES DE USO

La solicitante desea poner de presente que las reivindicaciones previas referidas a usos de acuerdo al art. 14 de la Decisión 486 han sido eliminadas.

IV. EN CUANTO AL DOCUMENTO IPEA

Se presenta copia de este documento emitido por la Oficina Internacional, junto con su correspondiente traducción al español.

V. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este escrito contiene un total de 4 reivindicaciones, es evidente que no procede el pago por concepto de reivindicaciones adicionales a las primeras 10.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio modificado conformado por 4 reivindicaciones
2. Documento IPEA

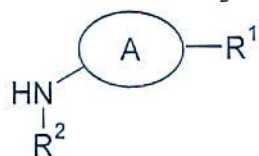
Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. 23.555 del C.S.J.

REIVINDICACIONES

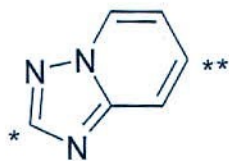
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

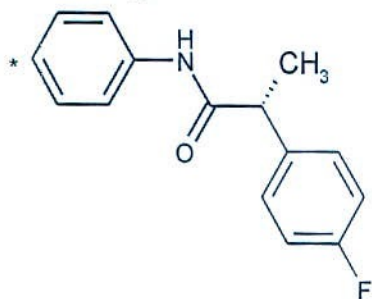
en donde:

A se selecciona entre:



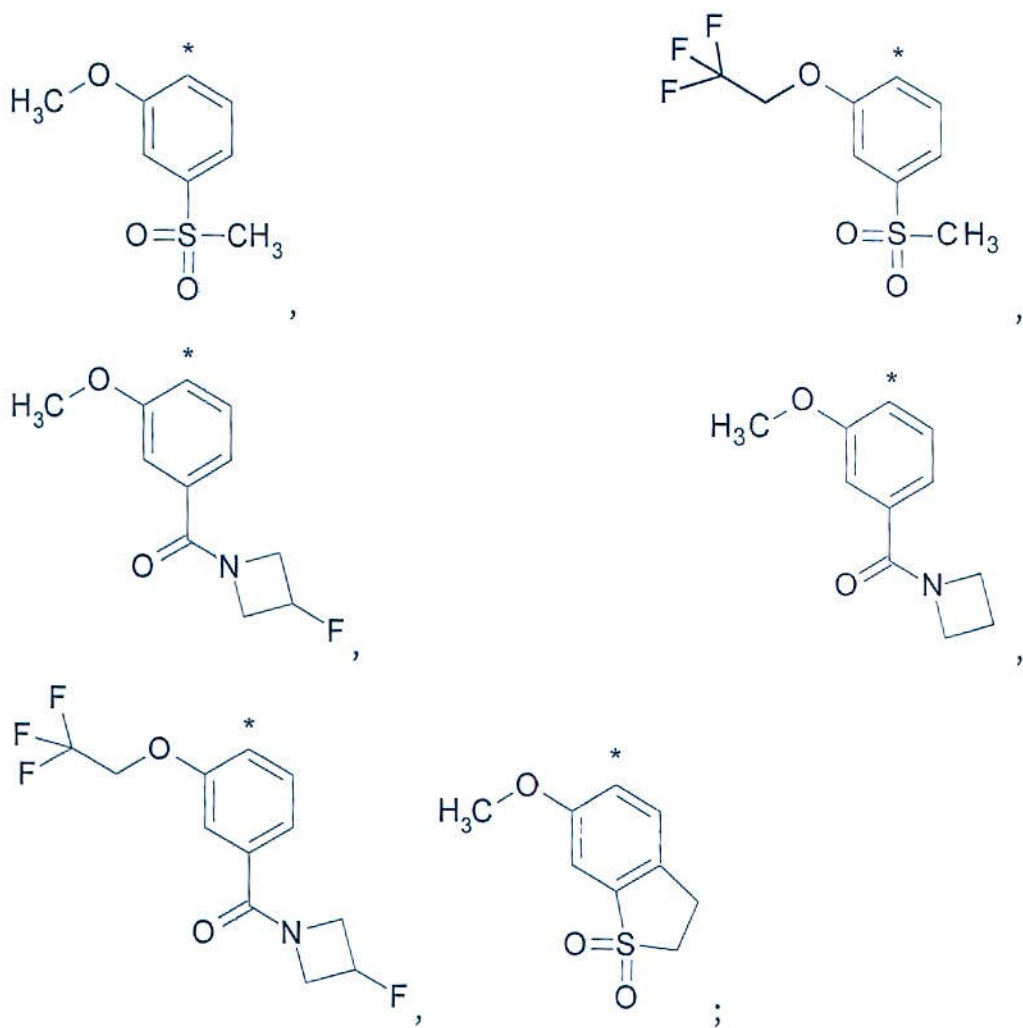
donde * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno y ** representa el punto de unión al grupo R^1 ;

R^1 representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]propanamida,

(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-

il]fenil)-2-(4-fluorofenil)propanamida,
 (2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]fenil)-2-(4-fluorofenil)propanamida,
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-{2-[(6-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}fenil)propanamida,
 (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]propanamida,
 (2R)-N-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida,
 o una sal del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una combinación farmacéutica que comprende
 - un compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2; y
 - un taxano.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference BHC 133017WO	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2014/061530	International filing date (day/month/year) 04 June 2014 (04.06.2014)	Priority date (day/month/year) 10 June 2013 (10.06.2013)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

1.	This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).																									
2.	This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.																									
3.	This report contains indications relating to the following items: <table><tr><td>☒</td><td>Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>		☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☒	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☐	Box No. II	Priority																								
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☒	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☐	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								
4.	The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).																									

	Date of issuance of this report 15 December 2015 (15.12.2015)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Nora Lindner e-mail: pt05.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2014/061530

International filing date (day/month/year)
04.06.2014

Priority date (day/month/year)
10.06.2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/4184 A61P35/00

Applicant
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Lauro, Paola

Telephone No. +49 89 2399-8288



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☒ in electronic form
 - b. (time)
 - ☒ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2014/061530

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-18(partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

1 **Re Item IV**

Lack of unity of invention

- 1.1 This Authority considers that the application does not meet the requirements of unity of invention and that there are four inventions covered by the claims indicated as follows:

1) claims: 1-18(partially)

Compounds of formula (I) in which ring A is characterized by an imidazo-fused ring, i.e. 1st, 5th, 7th groups defined in claim 1

2) claims: 1-18(partially)

Compounds of formula (I) in which ring A is characterized by an triazolo-diazines, i.e. 2nd and 3rd definition of A in claim 1

3) claims: 1-18(partially)

Compounds of formula (I) in which ring A is characterized by a triazolo-pyridine, i.e. 4th definition of A in claim 1

4) claims: 1-18(partially)

Compounds of formula (I) in which ring A is characterized by a benzothiazole, i.e. 6th definition of A in claim 1.

- 1.2 The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

On account of the various definitions of ring A, formula (I) is considered to include groups of compounds which differ from the structurally closest prior art document WO2012/143329 (=D1) for different structural features.

Therefore, since no common differentiating structural feature characterizes the current compounds from the prior art, the application is considered to lack unity. In particular the differences re the compounds disclosed in D1 are seen in the position of substitution of the substituent R1 for the triazolo-pyridine compounds (see 4th definition of A in claim 1), in the presence of a further nitrogen atom for the triazolo-diazines (see 2nd, 3rd definition of A), in the lack of a 3rd nitrogen in the fused 5-membered ring in the imidazo-fused compounds (see 1st, 5th and 7th definition), in the presence of a different bicyclic ring A, namely a benzothiazole (see 6th definition).

Since the Applicant paid two additional fees, the current opinion refers to inventions 1) to 3).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.:

PCT/EP2014/061530

2 Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2.1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2012/143329 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOSEMUND DIRK [DE]; WENGNER A) 26 October 2012 (2012-10-26) cited in the application
- D2 WO 2012/080230 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE]; KLAR ULRICH [DE]; JAUTELAT) 21 June 2012 (2012-06-21)
- D3 WO 2012/136531 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE]; KLAR ULRICH [DE]; WENGNER A) 11 October 2012 (2012-10-11)
- D4 EP 2 277 881 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 26 January 2011 (2011-01-26)
- D5 ROBERT URICH ET AL: "De Novo Design of Protein Kinase Inhibitors by in Silico Identification of Hinge Region-Binding Fragments",
ACS CHEMICAL BIOLOGY,
vol. 8, no. 5, 17 May 2013 (2013-05-17), pages 1044-1052,
XP055144440,
ISSN: 1554-8929, DOI: 10.1021/cb300729y
- D6 WO 2010/007100 A1 (CELLZOME LTD [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; BELL KATHRYN [GB]; CANSFIELD AN) 21 January 2010 (2010-01-21)
- D7 WO 2011/161159 A1 (FOVEA PHARMACEUTICALS [FR]; MIDDLEMISS DAVID [FR]; LERICHE CAROLINE [F] 29 December 2011 (2011-12-29)

- 2.2 Claim 16 and claim 18 (when dependent on claim 16) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the**

claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2.3 Invention 1) claims: 1-18(partially)

2.4 **Novelty**

From the imidazo-fused compounds disclosed in D3 and D4, the current compounds differ in the substitution pattern. Novelty is thus acknowledged (Article 33(2) PCT).

2.5 **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of i.a. proliferative diseases, in view of their inhibitory activity on the MPS-1 kinase (see activity test pp 158-154).

The solution resides in the provision of compounds characterized by a imidazo-fused core structure substituted by an amino group (on the imidazolo portion of the ring) and a substituted phenyl ring (on the fused 6-membered ring).

D1 discloses triazolo-fused derivatives with the same substitution pattern as the current compounds. D2 and D3 show that imidazo-pyridine or imidazo-diazine also characterize core structures of MPS-1 inhibitors. Therefore, the prior art teaches the equivalence of triazolo-fused ring and imidazolo fused ring; in addition, D2 indicates that the insertion of a nitrogen atom within the ring fused to the imidazolo does not affect the activity. Since the prior art is considered to lead the skilled person to modify the compounds disclosed in D1 and provide the currently claimed compounds with the expectation that they would maintain the activity, the problem as set above is considered to have been solved in an obvious way. The problem has to be reformulated into the provision of compounds with unexpected properties compared to the structurally closest compounds disclosed in D1. In the absence of such data, no inventive step can be acknowledged (Article 33 (3) PCT).

2.6 Invention 2) claims: 1-18(partially)

2.7 **Novelty**

A triazolo-diazine compound which falls within the definition of formula (I) is disclosed in D5 (see compound B2). Novelty is not acknowledged (Article 33 (2) PCT).

2.8 **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of i.a. proliferative diseases, in view of their inhibitory activity on the MPS-1 kinase (see activity test pp 158-154).

The solution resides in the provision of compounds characterized by a triazolo-diazine core structure substituted by an amino group (on the triazolo portion of the ring) and a substituted phenyl ring (on the fused 6-membered ring).

D5, which explores the protein kinase activity of a series of fused bicyclic nitrogen-containing structures, also discloses compounds carrying a triazolo-diazine core (see series B). Although selectivity on the specific MPS-1 has not been studied in D5, D5 would teach to the skilled person that triazolo-diazine derivatives are expected to be active against kinases. That they would be specific against MPS-1 kinase would be obviously deduced from D1, from which the current compounds differ in the presence of an additional nitrogen in the 6-membered fused ring. Since, in view of the teaching of the prior art, the qualitative activity would be expected, the problem as set above is considered to have been solved in an obvious way. The problem has to be reformulated into the provision of compounds with unexpected properties compared to the structurally closest compounds disclosed in D1. In the absence of such data, no inventive step can be acknowledged (Article 33 (3) PCT).

2.9 Invention 3) claims: 1-18(partially)

2.10 **Novelty**

Triazolo-pyridine compounds which fall within the definition of formula (I) are disclosed in D6 (see e.g. examples pp 42-44). Novelty is not acknowledged (Article 33 (2) PCT).

2.11 **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of i.a. proliferative diseases, in view of their inhibitory activity on the MPS-1 kinase (see activity test pp 158-154).

The solution resides in the provision of compounds characterized by a triazolo-pyridine core structure substituted by an amino group (on the triazolo portion of the ring) and a substituted phenyl ring (on the fused 6-membered ring).

D6 and D7 disclose compounds carrying a triazolo-pyridine core, which display activity on a series of protein kinases. Although selectivity on the specific MPS-1 has not been explored in D6 or D7, said documents would teach to the skilled person that triazolo-pyridine derivatives are expected to be active against kinases. That they would be specific against MPS-1 kinase would be obviously deduced from D1, from which the current compounds differ only in the point of attachment of the phenyl ring R1. Since, in view of the teaching of the prior art, the qualitative activity of the currently claimed compounds would be expected, the problem as set above is considered to have been solved in an obvious way. The problem has to be reformulated into the provision of compounds with unexpected properties compared to the structurally closest compounds disclosed in D1. In the absence of such data, no inventive step can be acknowledged (Article 33 (3) PCT).

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo I del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Regla PCT 44bis)

Referencia del solicitante o del agente BHC 133017WO	PROCEDER Ver ítem 4 de abajo	
Solicitud Internacional N° PCT/EP 2014/061530	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 04 de junio de 2014 (04.06.2014)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10 de junio de 2013 (10.06.2013)
Clasificación Internacional de la Patente (8ª Edición si no se indica una edición anterior) Ver información relevante en el formulario PCT/ISA/237		
Solicitante BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

1.	Este Informe Preliminar Internacional sobre patentabilidad (Capítulo I) está confeccionado por la Oficina Internacional en nombre del Organismo de Búsqueda Internacional, según la regla 44bis.1(a).
2.	Este INFORME consiste en un total de 9 hojas, incluyendo esta carátula. En las hojas adjuntas, cualquier referencia en el informe escrito al Organismo de Búsqueda Internacional debe ser interpretada como una referencia al Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad (Capítulo I).
3.	Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes ítem: ☒ Campo N° I Base del informe ☐ Campo N° II Prioridad ☐ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial ☒ Campo N° IV Falta de unidad de la invención ☒ Campo N° V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución. ☐ Campo N° VI Documentos específicos mencionados ☐ Campo N° VII Falencias específicas en la solicitud internacional ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional
4.	La Oficina Internacional comunica este informe a las Oficinas designadas, en acordanza con las reglas 44bis.3(c) y 93bis.1, pero no antes de la expiración de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (regla 44bis.2), excepto cuando el solicitante realiza una petición expresa invocando el artículo 23(2).

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Facsímil N°: +441-22 338 82 70	Fecha de confección de este informe: 15 de diciembre de 2015 (15.12.2015)
	Funcionario autorizado: Nora Lindner e-mail: pt05.pct@wipo.int

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43bis.1)

A

ver formulario PCT/ISA/220

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

Referencia Internacional

PCT/EP 2014/061530

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

04.06.2014

Fecha de Prioridad(día/mes/año)

10.06.2013

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPC

INV. C07D 471/04 C07D 487/04 A61K 31/4184 A61P 35/00

Solicitante

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo N° I Fundamento del informe
- ☐ Campo N° II Prioridad
- ☐ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☒ Campo N° IV Carencia de unidad de la invención
- ☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☒ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán considerados.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal del
Organismo de Búsqueda Internacional
Oficina Europea de Patentes
D-80298 Múnich
Tel.: +49 89 2399 - 0
Fax N°: +49 89 22399 - 4465

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (julio 2009)

Fecha de confección de
este informe

ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

Lauro, Paola

Teléfono N°: +49 89 2399 8288

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional

PCT/EP 2014/061530

Campo N° I

Fundamento del Informe

1. Con respecto al idioma, el informe se basa sobre
 - ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma , el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. ☐ Este informe ha sido confeccionado teniendo en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizada por o notificada a este Organismo bajo la regla 91 (regla 43bis.1(a)).
3. Con respecto a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, el informe fue confeccionado sobre la base de un listado de secuencias presentado o suministrado:
 - a. (medios)
 - ☐ e n papel
 - ☒ en forma electrónica
 - b. (momento)
 - ☒ en la presentación internacional tal como fue presentada
 - ☐ junto con la solicitud internacional, en forma electrónica
 - ☐ posteriormente ante este organismo a los efectos de la búsqueda
4. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coinciden con la versión original de la solicitud o que no la supera., lo que corresponda
5. Observaciones adicionales

INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°
PCT/EP 2014/061530

Campo N° IV		Carencia de unidad de la invención	
1.	☒	respondiendo a la intimación (formulario PCT/ISA/206) de pagar tasas adicionales, el solicitante, dentro del plazo correspondiente:	
	☒	ha pagado las tasas adicionales	
	☐	ha pagado las tasas adicionales bajo protesta y, si correspondía, la tasa de protesta	
	☐	ha pagado las tasas adicionales bajo protesta, pero la tasa de protesta	
	☐	no ha pagado las tasas adicionales	
2.	☐	este organismo encuentra que no se cumple el requisito de unidad de invención y decide no intimar al solicitante a pagar tasas adicionales.	
3.		este organismo considera que el requisito de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:	
	☐	se cumple	
	☒	no se cumple por las siguientes razones:	
		<u>ver hoja adjunta</u>	
		En consecuencia, este informe se confeccionó con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:	
	☐	todas las partes	
	☒	las partes relacionadas con las reivindicaciones N° 1-18 (parcialmente)	
Campo N° V		Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución	
1.	Resolución		
	Novedad (N)	Reivindicaciones:	<u>1 - 18</u> SÍ/NO
		Reivindicaciones:	<u>1 - 18</u> SÍ/NO
	Actividad inventiva (IS)	Reivindicaciones:	<u>1 - 18</u> SÍ/NO
		Reivindicaciones:	<u>1 - 18</u> SÍ/NO
	Aplicabilidad industrial (AI)	Reivindicaciones:	<u>1 - 18</u> SÍ/NO
		Reivindicaciones:	<u>1 - 18</u> SÍ/NO
2.	Documentos y declaraciones:		
	<u>ver hoja adjunta</u>		

1 Con respecto al ítem IV
Carencia de unidad de la invención

- 1.1** Este organismo considera que la solicitud no cumple los requisitos de unidad de invención y que existen cuatro invenciones cubiertas por las reivindicaciones, indicadas como sigue:

1) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales A está caracterizado por un anillo imidazo fusionado, por ejemplo, los grupos 1st, 5th, 7th definidos en la reivindicación 1

2) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales A está caracterizado por una triazolodiazina, por ejemplo, la 2ª y 3ª definición de A en la reivindicación 1

3) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales A está caracterizado por una triazolopiridina, por ejemplo, la 4ª definición de A en la reivindicación 1

4) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales A está caracterizado por un benzotiazol, por ejemplo, la 6ª definición de A en la reivindicación 1

- 1.2** Las razones por las cuales las invenciones no están enlazadas como para formar un concepto inventivo general único, como lo requiere la regla PCT 13.1, son los siguientes

Teniendo en cuenta las varias definiciones del anillo A, se considera que la fórmula (I) incluye grupos de compuestos que difieren estructuralmente del documento WO2012/143339 (=D1) del estado de la técnica cercano por distintas realizaciones estructurales.

En consecuencia, como ninguna realización estructural diferenciadora común caracteriza los presentes compuestos del estado de la técnica, se considera que la invención carece de unidad. En particular, las diferencias con los compuestos revelados en D1 se observan en la posición de sustitución R1 en los compuestos de triazolopiridinas (4ª definición de A en la reivindicación 1, en la presencia de otro átomo de nitrógeno en las triazolodiazinas (ver 2ª y 3ª definición de A), en la carencia de un tercer nitrógeno en el anillo imidazo fusionado de 5 miembros (ver 1ª, 5ª, 7ª definición), en la presencia de un anillo bicíclico A diferente, a saber: un benzotriazol (ver 6ª definición).

Dado que el solicitante pagó dos tasas adicionales, el presente informe se refiere a las invenciones 1) a 3).

2 Con respecto al ítem V
Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones que apoyan esta resolución

2.1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 WO 2012/043329 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOSEMUND DIRK [DE]; WENGNER A) 26 de octubre de 2012 (2012-10-26) mencionado en la solicitud
- D2 WO 2012/080230 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE]; KLAR ULRICH [DE]; JAUTELAT) 21 de junio de 2012 (2012-06-21)
- D3 WO 2012/136531 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE]; KLAR ULRICH [DE]; WENGNER A) 11 de octubre de 2012 (2012-10-11)
- D4 EP 2 277 881 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 26 de enero de 2011 (2011-01-22)
- D5 ROBERT URICH ET AL: "De Novo Design of Protein Kinase Inhibitors by in Silico Identification of Hinge Region-Binding Fragments" ACS
ACS CHEMICAL BIOLOGY
vol. 8, no. 5, 17 de mayo de 2013 (2013-05-17), páginas 1044-1052
XP055144440
ISSN: 1554-8929, DOI: 10.1021/cb300729y
- D6 WO 2010/007100 A1 (CELLZOME LTD [GB] ; RAMSDEN NIGEL [GB]; BELL KATHRYN [GB]; CANSFIELD AN) 21 de enero de 2010 (2010-01-21)
- D7 WO 2011/161159 A1 (FOVEA PHARMACEUTICALS [FR] , MIDLEMISS DAVID [FR], LERICHE CAROLINE [FR]) 29 DE DICIEMBRE DE 2011 (2011-12-29)

2.2 La reivindicación 16 y la reivindicación 8 (cuando de la reivindicación 16) se refiere a objetos que este organismo considera cubiertos por las previsiones de las reglas PCT 39.1(iv) / 67.1(iv). La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentables reivindicaciones para el uso de compuestos en tratamientos médicos, pero puede permitir reivindicaciones de un producto, en particular, sustancias o composiciones para ser usadas en un primer u otro tratamiento médico.

2.3 Invencción 1) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

2.4 **Novedad**

De los compuestos imidazo fusionados dados a conocer en D3 y D4, los presentes compuestos difieren en el patrón de sustitución. Por lo tanto, se reconoce novedad (Artículo PCT 33(2)).

2.5 **Actividad inventiva**

El problema subyacente en la presente solicitud parece residir en la provisión de compuestos útiles para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades proliferativas, en vista de su actividad inhibitoria sobre la quinasa MPS-1 (ver test de actividad, pp 158-164).

La solución consiste en la provisión de compuestos caracterizados por una estructura de núcleo imidazo fusionado sustituida por un grupo amino (en la porción imidazo del anillo) y un anillo fenilo sustituido (en el anillo de seis miembros fusionado).

19 14

D1 da a conocer derivados triazolofusionados con el mismo patrón de sustitución que los presentes compuestos. D2 y D3 muestran que la imidazo-piridina o la imidazo-diazina también caracterizan a inhibidores de MPS-1 con estructuras de núcleo. Por lo tanto, el estado de la técnica enseña la equivalencia de un anillo triazolofusionado e imidazolofusionado; adicionalmente, D2 indica que la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo fusionado en el imidazolo no afecta la actividad. Como se considera que el estado de la técnica induce a un especialista a modificar los compuestos revelados en D1 y proveer los presentes compuestos reivindicados con la expectativa de que mantengan su actividad, el problema, tal como se lo planteó arriba, se considera resuelto en una forma obvia. El problema debe ser reformulado como la provisión de compuesto con propiedades inesperadas comparadas con compuestos estructuralmente cercanos revelados en D1. Ante la ausencia de tales datos, no se puede reconocer actividad inventiva (Artículo PCT 33.(3)).

2.6 Invencción 2) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

2.7 **Novedad**

En D5 se da a conocer un compuesto de triazolo-diazina que cae dentro de la definición de la fórmula (I) (ver fórmula B2). No se reconoce novedad (Artículo PCT 33.(2)).

2.8 **Actividad inventiva**

El problema subyacente en la presente solicitud parece residir en la provisión de compuestos útiles para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades proliferativas, en vista de su actividad inhibitoria sobre la quinasa MPS-1 (ver test de actividad, pp 158-164).

La solución consiste en la provisión de compuestos caracterizados por una estructura de núcleo triazolo-diazina sustituida por un grupo amino (en la porción imidazo del anillo) y un anillo fenilo sustituido (en el anillo de seis miembros fusionados).

D5, que explora la actividad como proteína quinasa de una serie de estructuras bicíclicas fusionadas que contienen nitrógeno, también da a conocer compuestos que poseen un núcleo triazolo-diazina (ver series B). A pesar de que la selectividad sobre la MPS-1 no ha sido estudiada específicamente en D5, D5 enseña al especialista que se espera que los derivados de triazolo-diazinas sean activos frente a las quinasas. Que ellos serían específicos sobre la quinasa MPS-1 sería obviamente deducido de D1, de los cuales los presentes compuestos difieren en la presencia de un nitrógeno adicional en el anillo de seis miembros fusionado. Como, en vista de la enseñanza del estado de la técnica, se espera la actividad cualitativa, el problema, tal como se lo planteó arriba, se considera resuelto en una forma obvia. El problema debe ser reformulado como la provisión de compuestos con propiedades inesperadas comparadas con compuestos estructuralmente cercanos revelados en D1. Ante la ausencia de tales datos, no se puede reconocer actividad inventiva (Artículo PCT 33.(3)).

2.9 Invencción 3) reivindicaciones 1-18 (parcialmente)

2.10 **Novedad**

En D6 se da a conocer un compuesto de triazolo-piridina que cae dentro de la definición de la fórmula (I) (ver pp 42-44). No se reconoce novedad (Artículo PCT 33.(2)).

2.11 Actividad inventiva

El problema subyacente en la presente solicitud parece residir en la provisión de compuestos útiles para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades proliferativas, en vista de su actividad inhibitoria sobre la quinasa MPS-1 (ver test de actividad, pp 158-164).

La solución consiste en la provisión de compuestos caracterizados por una estructura de núcleo triazolo-piridina sustituida por un grupo amino (en la porción triazolo del anillo) y un anillo fenilo sustituido (en el anillo de seis miembros fusionados).

D6 y D7 dan a conocer compuestos que poseen un núcleo triazolo-piridina y despliegan una actividad sobre una serie de proteínas quinasas. A pesar de que la selectividad sobre la MPS-1 no ha sido estudiada específicamente en D6 o D7, tales documentos enseñan al especialista que se espera que los derivados de triazol-piridinas sean activos frente a las quinasas. Que ellos serían específicos sobre la quinasa MPS-1 sería obviamente deducido de D1, de los cuales los presentes compuestos difieren en el punto de enlace del anillo fenilo R1. Como, en vista de la enseñanza del estado de la técnica, se espera la actividad cualitativa, el problema, tal como se lo planteó arriba, se considera resuelto en una forma obvia. El problema debe ser reformulado como la provisión de compuestos con propiedades inesperadas comparadas con compuestos estructuralmente cercanos revelados en D1. Ante la ausencia de tales datos, no se puede reconocer actividad inventiva (Artículo PCT 33.(3)).