



W

Bogotá, D.C., Agosto 3 de 2015

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REFERENCIA: SOLICITANTES: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH y BAYER
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

TITULO: "5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona sustituidas".

EXPEDIENTE: 2014-037097

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 011 OFICIO NO. 2537

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, respectivamente, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

1. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

El Oficio N°2537 señala que el objeto de las reivindicaciones 8, 13 y 14, que se refieren a métodos de tratamiento, no es patentable toda vez que ellos se refieren a método de tratamiento.

Con el fin de superar esta objeción, el solicitante eliminó estas reivindicaciones.

2. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El examinador objeta la patentabilidad de las reivindicaciones 9 y 10, pues ellas tienen por objeto un uso y los usos no son patentables de acuerdo con el Art 14.

Para superar esta objeción, el solicitante ha eliminado estas reivindicaciones.

3. TÍTULO

El solicitante presenta nuevo título con el fin de que haya congruencia entre este y las reivindicaciones. El mismo también indica que el objeto de la solicitud es un "5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona sustituidas".

4. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

4.1. Reivindicaciones

- Ese Despacho considera que la reivindicación 1, carece de concisión y claridad por las siguientes razones:
 - Porque la definición de L es demasiado compleja, dado que; o bien R7A puede ser H, F, alquilo (C1-C4), hidroxilo o amino, en donde el alquilo (C1-C4) puede a su vez estar sustituido con seis sustituyentes diferentes; o bien R7B representa H, F, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C4)carbonilamino, ciano, cicloalquilo (C3-C7), difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo o un grupo de fórmula -M-R13, siendo este grupo -MR13 a su vez diferentes opciones que contemplan 12 posibilidades que contienen los sustituyentes R14 - R17 definidos de manera independiente o que pueden entre ellos formar diferentes heterociclos; o bien dichos R7A y R7B también pueden, junto con el átomo al que están unidos, formar un grupo alquenilo (C2-C4), un grupo oxo, un carbocilo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros que a su vez se sustituyen éstos por dos sustituyentes diferentes.
 - Porque el anillo Q puede ser un heteroarilo de 8 o 9 miembros, pero no se menciona cuáles son los heteroátomos que los conforman, o el número de ellos.
 - Las definiciones de R4, R5 y R6 hacen que asimismo la de R3 sea ambigua e imprecisa puesto que de manera análoga a como se señaló anteriormente para R7A y R7B, contemplan diferentes sustituciones que varían de manera independiente o de manera fusionada, de entre R9 - R12 contemplando de esta manera un número incomprensible de sustituciones.
 - R1 y R2 contempla definiciones amplias tales como "cicloalquilo (C3-C7)", "cicloalquilo (C3- C7)", "heteroarilo de 5 o 6 miembros", ya que con tales definiciones se pueden presentar diferentes opciones de posibles compuestos pues el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.
 - 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.
 - Las reivindicaciones 11 y 12 no son claras, bien sea porque la reivindicación 11 no menciona los compuestos específicos con los que se combinan los de la presente invención, o porque en el caso de la reivindicación 12 se hace mención a grupos de familias de compuestos de manera genérica, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles combinaciones que dificultan entender el alcance de la materia estudiada. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

En respuesta a las observaciones del Examinador se presenta un capítulo reivindicatorio modificado el cual consta de 3 reivindicaciones. La primera de ellas está basada en el contenido de la reivindicación 6 original aunque se ha realizado alguna limitación en ella. La nueva reivindicación 2 define un ámbito aún más limitado de la nueva reivindicación 1. Por último, la reivindicación 3 define un compuesto preferido de la invención.

Los cambios incluidos no suponen adición de materia y está convenientemente soportado por la solicitud original. Siendo así, la modificación propuesta cumple con los parámetros establecidos en el artículo 34, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TECNICA

El Examinador considera que las reivindicaciones de la solicitud de patente de invención no cumplen con el requisito de nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2010065275	"Soluble guanylate cyclase activators"	10/Junio/2010

El Examinador establece que el estudio de patentabilidad el estado de la técnica más cercano está compuesto por el documento D1 y que dicho documento afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.1. Argumentos a favor de la patentabilidad de la invención como se propone en el capítulo reivindicatorio modificado que ahora se solicita.

5.1.1. Nivel Inventivo de la presente invención.

El examinador señala que los compuestos de la presente invención se diferencian de los compuestos de D1 en los sustituyentes de la posición R6, donde los compuestos D1 presentan hidrógenos como sustituyentes de la amina, mientras que en la presente invención dichos sustituyentes son alquilo cicloalquilo y heterociclo de 4 a 7 miembros fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

Además, el examinador afirma que estas diferencias no aportan ningún efecto técnico inesperado o ventaja frente a los compuestos de la invención en sus actividad frente a la enzima guanilato ciclasa. El examinador también señala que las modificaciones de los compuestos de la presente invención frente a D1 son conocidas y habituales para un experto en la materia porque representan las clásicas modificaciones isómeros. Frente a esto aunque respetamos la opinión del examinador manifestamos nuestro absoluto de acuerdo.

En primer lugar, el solicitante llama **la atención sobre el hecho que con la modificación de las reivindicaciones**, R6 representa oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo o alquilo (C₁-C₆) sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, -(C=O)_p-OR⁹, -(C=O)_p-NR⁹R¹⁰, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, fenilo, furano, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo. Con esto queremos resaltar que las modificaciones estructurales de los compuestos de la presente

invención frente a los de D1 no son insignificantes, como afirma el examinador. El cambio de moléculas de hidrogeno por estos grupos representa un cambio radical y profundo en la estructura de las moléculas resultantes.

Por otro lado, en relación a la afirmación de que los compuestos de la presente invención no presentan ninguna ventaja y que no poseen ningún efecto inesperado, el solicitante subraya que el problema que pretende resolver la presente invención es proporcionar compuestos alternativos **con actividad guanilato ciclasa**. Siendo así, para cualquier persona versada en la materia es claro que el efecto inesperado es que precisamente **estos compuestos posean esta actividad**. Un experto en la materia a la luz de los cambios tan profundos de las moléculas reivindicadas frente a los compuestos de D1 no podría esperar con expectativas razonables que estas conservasen actividad frente a guanilato ciclasa.

Por último, no podemos aceptar el argumento de que estas modificaciones representan las modificaciones isostéricas clásicas y normales para un experto en la materia. Los grupos mencionados anteriormente como sustituyentes de R6 bajo ningún concepto son grupos bioisosteros del hidrogeno que es el grupo presente en los compuestos de D1.

Por lo tanto ese cambio o modificación en las moléculas de la presente invención bajo ningún concepto puede considerarse una modificación lógica o normal para un experto en la materia.

Sumado a lo anterior, el solicitante dirige la atención del examinador sobre la información de los dos primeros párrafos de la página 3, donde se indica *"Para maximizar la ruta de la GMPc, es farmacológicamente deseable estimular la síntesis de GMPc e inhibir simultáneamente la degradación mediante PDE-5. Para maximizar la ruta de la GMPc, es farmacológicamente deseable estimular la síntesis de GMPc e inhibir simultáneamente la degradación mediante PDE-5. Este principio dual es especialmente ventajoso farmacológicamente (véase Oudout y col., Eur. Urol. 2011, 60, 1020-1026).*

Se cumple el principio dual, en el sentido de la presente invención, si los compuestos según la invención presentan una acción sobre las líneas celulares indicadoras de guanilato ciclasa recombinante según el ensayo de B-2 como concentración eficaz mínima (MEC) de $\leq 3 \mu\text{m}$ y la inhibición de fosfodiesterasa 5 (PDE5) humana según el ensayo de B-6 como $\text{CI}_{50} < 100 \text{ nm}$."

Conforme a la información anterior, el solicitante plantea el problema técnico indicando lo siguiente: *"El problema que debía resolverse con la presente invención era proporcionar sustancias novedosas que actúen como estimulantes de guanilato ciclasa soluble y como estimulantes de guanilato ciclasa soluble e inhibidores de fosfodiesterasa-5 (principio dual) y tengan un perfil terapéutico igual o mejorado en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, por ejemplo con respecto a sus propiedades in vivo, por ejemplo su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico y/o su perfil metabólico y/o su relación dosis-efecto."* (El resaltado es nuestro)

Un estudio detallado de la información reportada en D1, permite establecer que los compuestos que allí se divulgan no presentan ninguna actividad para inhibir la degradación de GMPc por la acción de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), es decir, los compuestos de D1 no tienen la actividad dual de ser estimulantes de guanilato ciclasa soluble e inhibidores de fosfodiesterasa-5, que se busca proporcionar mediante la presente invención.

Siendo así, los resultados del ensayo *"B-6. Inhibición de fosfodiesterasa 5 (PDE-5) humana"*, ver página 337, marcan una diferencia importante con el estado de la técnica pues demuestran claramente que los compuestos de la presente invención, y en especial los que ahora se reivindican, presentan un efecto inesperado si se comparan con los compuestos del documento D1, pues tienen la doble actividad de estimular la producción de guanilato ciclasa soluble e inhibidor de la enzima fosfodiesterasa-5.

De ninguna manera D1 suministra una indicación o sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada, por lo que una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica con una probabilidad razonable de éxito y a esperar que justo la modificación en el sustituyente R6 sería la clave para obtener compuestos con una actividad dual como la que se describió anteriormente, pues D1 de ninguna manera hace mención alguna a la posibilidad de que los compuestos que en ella se reclaman pudieran ser inhibidores de la enzima fosfodiesterasa-5.

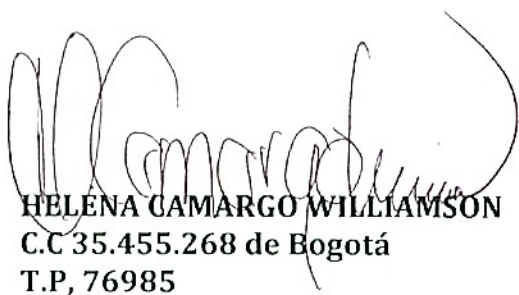
En este orden de ideas, la presente invención posee un efecto inesperado en relación con el estado de la técnica y dado que dicho efecto no podría haber sido predecible u obvio, dicha invención cumple con el requisito de la actividad inventiva.

Por todo ello entendemos que las reivindicaciones si poseen de hecho nivel inventivo.

En conclusión, respetuosamente solicito al examinador que aborde el análisis de las anterioridades a la luz de la invención que ahora se reclama y revise si los compuestos que son objeto de esta solicitud son patentables, y que proceda a otorgar el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ



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

Anexo: Formulario de modificación de solicitud en trámite.
 Nuevo capítulo reivindicatorio.

**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
Alemania		
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 _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No _____
Aparece _____
Debe ser _____

Modificación:

Expediente No 2014-037097

Título: "5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona sustituidas".

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.

VER ANEXO ADJUNTO

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

☐ Modificación al solicitante.

5. Anexos

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

☒ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

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

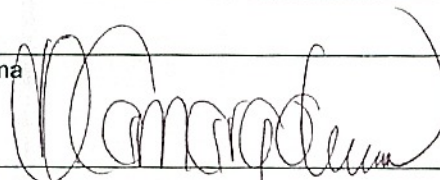
6. Firma

Nombre y apellidos

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

C.C 35.455.268 de Bogotá

Firma

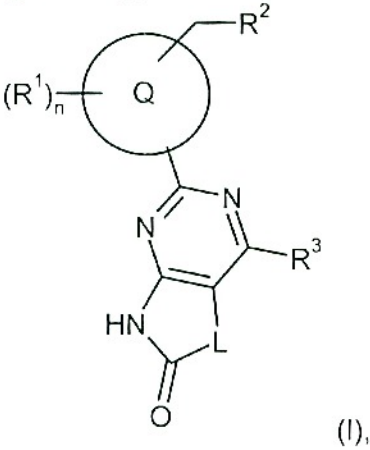


Tarjeta Profesional

76985

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

L representa un grupo $\#^1\text{-CR}^{7A}\text{R}^{7B}\text{-(CR}^{8A}\text{R}^{8B})_m\text{-}\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

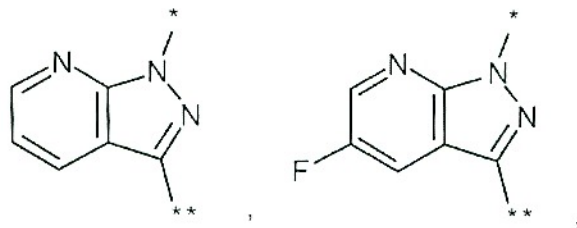
R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxi,

R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $\text{-CH}_2\text{-R}^2$,

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^3 representa -OR^4 o $\text{-NR}^5\text{R}^6$,

en el que

R^4 representa alquilo (C_1-C_6) o pirazolilo,
donde el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, trifluorometilo, $-(C=O)_p-OR^9$ y $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} de forma independiente uno de otro representan en cada caso hidrógeno o metilo,

y

donde el pirazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa alquilo (C_1-C_6), oxetanilo, azetidinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo o pirimidinilo,

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, trifluorometoxi, $-(C=O)_p-OR^9$, $-(C=O)_p-NR^9R^{10}$, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo,

donde

p significa el número 0 o 1,

R^9 y R^{10} representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

y

donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo, por su parte, pueden estar sustituidos con 1 o 2

sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo e hidroxilo,

donde el oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, metilo, etilo, oxo, azetidinilo y pirrolidinilo,

o

R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo o imidazolilo, donde el anillo azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, dihidropiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirazolilo e imidazolilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, metilo, etilo, 1-hidroxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R^2 representa 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, en la que

L representa un grupo $\#^1-CR^{7A}R^{7B}-(CR^{8A}R^{8B})_m-\#^2$,

en el que

$\#^1$ representa el punto de unión al grupo carbonilo,

$\#^2$ representa el punto de unión al anillo pirimidina,

m representa un número 0,

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo,

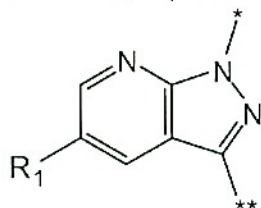
R^{7B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

11

R^{7A} y R^{7B} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo tetrahidrofuranilo,

el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión a $-CH_2-R^2$,

** representa el punto de unión a la pirimidina,

R^1 representa hidrogeno o fluor

R^3 representa $-NR^5R^6$,

en el que

R^5 representa hidrógeno, metilo ,

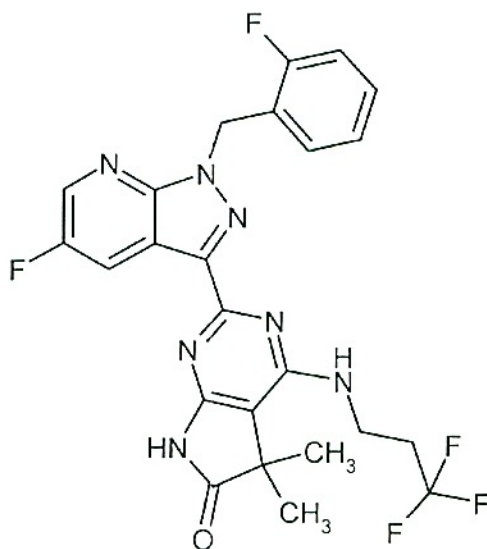
R^6 representa alquilo (C_1-C_6),

donde el alquilo (C_1-C_6) está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, de forma independiente uno de otro, del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo,

R^2 representa 2-fluorofenilo o 3-fluoropirid-2-ilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. 2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,5-dimetil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de fórmula



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.