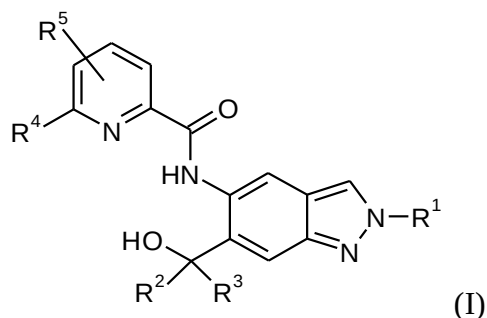


CAPITULO REIVINDACATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

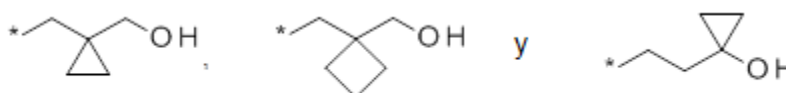
1. Compuestos la fórmula general (I)



en donde:

R^1 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo, un radical R^6 , R^7SO_2 , R^7SO o R^8O

o representa un grupo seleccionado de:



en donde * representa un sitio de unión del grupo con el radical de la molécula;

R^2 y R^3 siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^4 representa alquilo C_1-C_6 no sustituido o mono- o polisustituido, igual o diferente entre sí, y los sustituyentes se seleccionan del grupo de halógeno e hidroxilo;

R^5 representa hidrógeno o halógeno;

R^6 representa un heterociclo saturado monocíclico no sustituido o mono- o disustituido con metilo con 4 a 6 átomos del anillo, que contiene un heteroátomo que es O;

- R^7 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C_3-C_6 ;
- R^8 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente, con halógeno;
- y sus sales.

2. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

- R^1 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 está mono- o polisustituido, igual o diferente, con flúor, hidroxilo, un radical R^6 , R^7SO_2 , R^7SO o R^8O ,
- R^2 y R^3 siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
- R^4 representa alquilo C_1-C_3 , en donde el radical alquilo C_1-C_3 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno o hidroxilo;
- R^5 representa hidrógeno, flúor o cloro;
- R^6 representa oxetanilo o tetrahidrofurano;
- R^7 representa alquilo C_1-C_4 , en donde el radical alquilo C_1-C_4 no está sustituido o está monosustituido con hidroxilo o con ciclopropilo o con tres átomos de flúor;
- R^8 representa un radical alquilo C_1-C_4 no sustituido o un radical alquilo C_1-C_4 trisustituido con flúor.

3. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en donde R^4 representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo.

4. Compuestos de acuerdo con una Reivindicación 1, 2 ó 3, en donde R^5 es hidrógeno o flúor.

5. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde R^2 y R^3 al mismo tiempo significan hidrógeno o metilo.
6. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde
- R^1 representa alquilo C_2-C_6 , en donde el radical alquilo C_2-C_6 está mono-, di- o trisustituido con flúor o el radical alquilo C_2-C_6 está monosustituido con hidroxilo, R^6 , R^7SO_2 , o R^8O , o R^1 representa un radical alquilo C_1-C_3 sustituido con oxetanilo;
 - R^2 y R^3 siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;
 - R^4 representan un radical alquilo C_1-C_3 no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno o un radical alquilo C_1-C_3 sustituido con un grupo hidroxilo o un radical alquilo C_1-C_3 sustituido con un grupo hidroxilo y tres átomos de flúor;
 - R^5 representa hidrógeno o flúor;
 - R^7 representa alquilo C_1-C_3 ;
 - R^8 representa alquilo C_1-C_4 , en donde el radical alquilo C_1-C_4 no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con flúor.
7. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde
- R^1 representa un radical alquilo C_2-C_5 , que está sustituido con hidroxilo o alcoxi C_1-C_3 o trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluorometilo o representa un radical alquilo C_2-C_4 sustituido con metil- SO_2 o representa un radical alquilo C_1-C_2 sustituido con oxetan-3-ilo;
 - R^2 y R^3 siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;
 - R^4 representa metilo, etilo, trifluoroalquilo C_1-C_3 , difluoroalquilo C_1-C_3 , hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo y 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo;
 - R^5 representa hidrógeno o flúor.

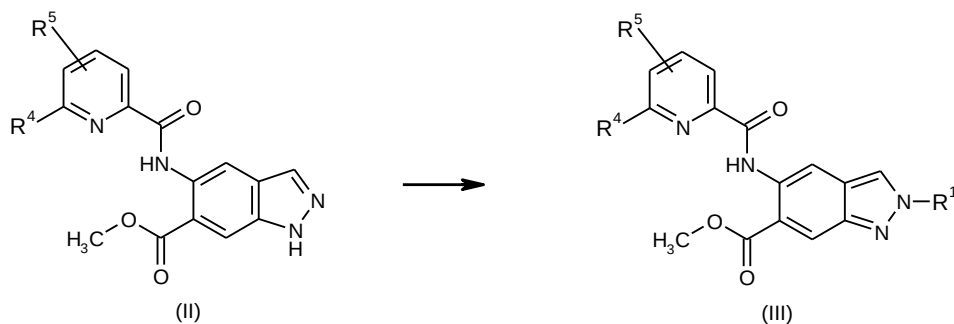
8. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde
R¹ representa 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxibutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonyl)etilo o 3-(metilsulfonyl)propilo;
R² y R³ al mismo tiempo representan metilo o hidrógeno;
R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
R⁵ representan hidrógeno o flúor.
9. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde
R¹ representa 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(metilsulfonyl)etilo;
R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;
R⁴ representa difluorometilo o trifluorometilo;
R⁵ representa hidrógeno.
10. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde
R¹ representa 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(metilsulfonyl)etilo;
R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;
R⁴ representa metilo;
R⁵ representa flúor, en donde R⁵ se halla en posición orto respecto de R⁴.
11. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1-10, a saber:
- 1) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- 2) N-[6-(hidroximetil)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 3) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 4) N-[6-(hidroximetil)-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 5) N-[2-(2-hidroxietil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 6) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 7) N-[2-(2-hidroxietil)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 8) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 9) N-[6-(hidroximetil)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 10) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonil)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 11) N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 12) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 13) 6-(difluorometil)-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida
- 14) 6-(difluorometil)-N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida
- 15) 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida
- 16) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 17) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(trifluorometoxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- 18) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 19) 5-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 20) N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 21) 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida
- 22) N-{2-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

12. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), como se define en una de las Reivindicaciones 1 a 11, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.

13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (III) a partir de los compuestos la fórmula general (II)

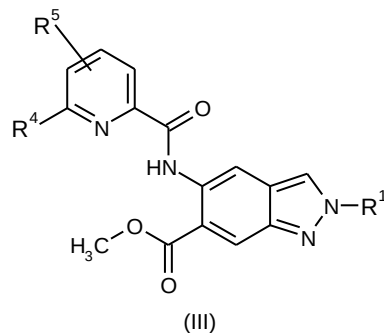


en donde

- R^1 es 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxi-3-metilpropilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonyl)etilo o 3-(metilsulfonyl)propilo;
- R^4 representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
- R^5 representa hidrógeno o flúor;

donde los compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar con halogenuros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo correspondientemente sustituidos en presencia de carbonato de potasio.

14. Compuestos de la fórmula general (III),



en donde

- R¹ representa 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonyl)etilo, 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;
- R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y
- R⁵ representan hidrógeno o flúor,
- así como sus sales.

15. Compuestos de la fórmula general (III), a saber,
- 5-{[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbonil]amino}-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo y 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0005374

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “INHIBIDORES DE LA QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR 1 DE INTERLEUQUINA (IRAK4) DERIVADOS DE N-[6-(HIDROXIMETIL)-2H-INDAZOL-5-IL] PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN”

Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2017/000092

RESPUESTA AL OFICIO No. 7323, NOTIFICADO

EN FECHA 14 DE JUNIO DE 2018

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. Con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 17 de agosto de 2017 en respuesta al examen de forma. Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- Se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 15 reivindicaciones;
- se eliminan de las Reivindicaciones 1 y 14 los términos: diasterómeros; enantiómeros; metabolitos; solvatos; y sales de solvato;
- las definiciones de R1, R2, R3, R4 y R5 han sido limitadas únicamente a aquellos sustituyentes para los cuales hay soporte en los ejemplos de realización; y
- se cambia la expresión “*por medio de la reacción de (II) con*” por “*donde los compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar con*” en la Reivindicación 13.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Éstas por el contrario corresponden a una limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador objeta la claridad del Capítulo Reivindicatorio de la siguiente manera:

i) Las reivindicaciones 1 y 14 no están enteramente sustentadas toda vez que dentro de la memoria descriptiva no se desarrollan diasterómeros, enantiómeros, metabolitos, solvatos y sales de solvato. Sugiere hacer las aclaraciones necesarias;

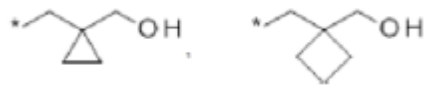
ii) El Examinador indica que las Reivindicaciones 1, 2 y 7 no son concisas, porque las definiciones de R1, R2, R3, R4 y R5 expresadas a través de los términos “alquilo C1-C6”, “halógeno”, “cicloalquilo C3-C6” corresponden a géneros funcionales, y sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El Examinador señala que en la presente solicitud hay soporte para los siguientes sustituyentes:

Table with 2 columns: Sustituciones, Soporte de los ejemplos presentados. Row 1: R1, showing various alkyl and functional groups. Row 2: R2/R3, showing a specific branched alcohol structure. Row 3: R4/R5, showing various pyridine and heterocyclic substituents.

iii) la Reivindicación 13 no es clara, porque la expresión “por medio de la reacción (II)” no permite comprender la etapa del proceso reclamada; se sugiere definir los compuestos y condiciones que están involucrados en dicha reacción.

b- Adicionalmente, el Examinador indica que la descripción no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, ya que no hay compuestos cuyas definiciones de R1, R2, R3, R4 y R5 corresponden a:

- R1= Alquilo C1-C6 no sustituido;
- R6= heterociclo con 4 miembros con un heteroátomo o heteroátomo seleccionado de S, SO y SO2, o cualquier heterociclo de 5 a 6 miembros;
- R7=cicloalquilo C3-C6 sustituido o no, R8-O, o

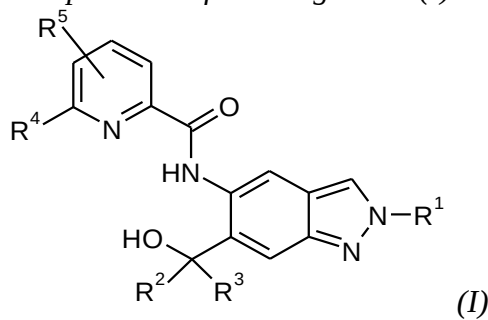


R2 y R3=H y alquilo C2-C6.
R4=Ciano, alquilo C1-C6 no sustituido, cualquier cicloalquilo.
R5= Cualquier alquilo.

3. Con el ánimo de facilitar el trámite de la solicitud y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, a continuación, me permito señalar los cambios y las razones por las que se consideran superadas las objeciones de claridad, de la siguiente manera:

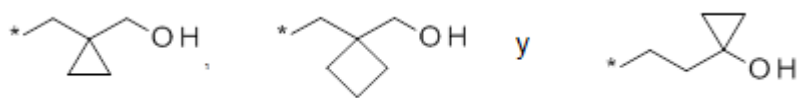
- los términos “diasterómeros”, “enantiómeros”, “metabolitos”, “solvatos” y “sales de solvato”, han sido eliminados de las Reivindicaciones 1 y 14;
- Las definiciones de R1, R2, R3, R4 y R5 han sido limitadas únicamente a aquellos sustituyentes para los cuales hay soporte en los ejemplos de realización. Así, la actual reivindicación 1 se refiere a:

1. *Compuestos la fórmula general (I)*



en donde:

R¹ representa alquilo C₁–C₆, en donde el radical alquilo C₁–C₆ está mono– o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo, un radical R⁶, R⁷SO₂, R⁷SO o R⁸O o representa un grupo seleccionado de:



*en donde * representa un sitio de unión del grupo con el radical de la molécula;*

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C₁–C₆;
R⁴ representa alquilo C₁–C₆ no sustituido o mono– o polisustituido, igual o diferente entre sí, y los sustituyentes se seleccionan del grupo de halógeno e hidroxilo;

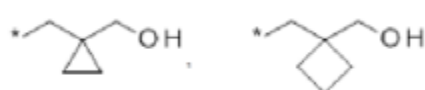
- R^5 representa hidrógeno o halógeno;
- R^6 representa un heterociclo saturado monocíclico no sustituido o mono- o disustituido con metilo con 4 a 6 átomos del anillo, que contiene un heteroátomo que es O;
- R^7 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxi o cicloalquilo C_3-C_6 ;
- R^8 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente, con halógeno;
- y sus sales.

- la expresión “por medio de la reacción de (II) con” ha sido modificada como “donde los compuestos de fórmula (II) se hacen reaccionar con” en la Reivindicación 13.

De otra parte, respecto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo y el respectivo soporte de las Reivindicaciones, discrepo respetuosamente de la afirmación del Examinador, porque particularmente hay soporte:

- en el compuesto del ejemplo 9 para $R^2/R^3 = H$;
- en el compuesto del ejemplo 19 para $R^4 =$ alquilo C_1-C_6 no sustituido;

Además, la definición de R^7 no incluye R^8-O , o



como parece indicar el Examinador.

No obstante lo anterior, y con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, llamo respetuosamente la atención del Examinador hacia el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el que las reivindicaciones han sido modificadas de manera que las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 han sido limitadas únicamente a aquellos sustituyentes para los cuales hay soporte en los ejemplos de realización.

Por tanto, considero que las actuales reivindicaciones representan una generalización razonable de los ejemplos y que la descripción divulga la invención de manera clara y suficiente para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla.

De otra parte, teniendo en cuenta la modificación realizada en la Reivindicación 13, considero que la misma es clara, ya que tanto los productos de partida (compuestos de fórmula (II)) como los reactivos (halogenuros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo, carbonato de potasio), y los productos de reacción (compuestos de fórmula (III)), están debidamente definidos. Así, la persona medianamente versada en la materia sabrá qué halogenuros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo usar dependiendo del compuesto de fórmula (III) deseado, según las definiciones de R1 en la reivindicación.

4. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y las actuales reivindicaciones son claras y concisas y están sustentadas en la descripción, por lo que cumplen con el Art. 30 de la Decisión 486, por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486, y se proceda con la concesión de la patente.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capitulo Reivindicatorio Modificado
- Comprobante de pago por cinco (5) reivindicaciones adicionales.
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa del segundo examen.