

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-160337- -6	FECHA: 2012-11-09 11:56:48
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 17
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA
info@castellanosyco.co

Asunto: Radicación: 10-160337- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 22752
 Folios: 17

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2009/004393				
Fecha de Presentación Internacional	18/06/2009				

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 91 a 122 137 a 161	21/diciembre/2010
Reivindicaciones:	Folios 123 a 136	21/diciembre/2010
Prioridades:	US 61153155	17/febrero/2009
	EP 082906074	24/junio/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de las prioridades porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

3. Objeto de la invención.

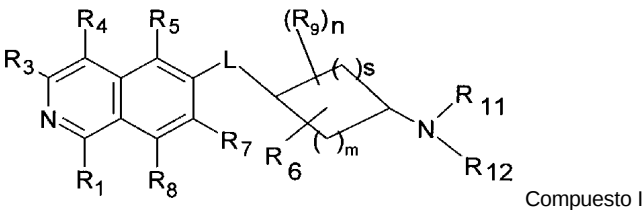
De acuerdo con lo establecido en el numeral*** del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el

solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. De acuerdo con lo anterior se estudiara la totalidad del capítulo reivindicatorio presentado en la solicitud inicial.

Título de la solicitud: “Derivados de isoquinolina e isoquinolinona bi- y policíclicos sustituidos”

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada por Rho-quinasa de fosfatasa de cadena ligera de miosina y composiciones que contienen compuestos de este tipo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 217/24, 493/08, 495/08; A61K 31/472; A61P 9/00,25/00, 27/00, 37/00.

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

El uso de las reivindicaciones 34-37 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

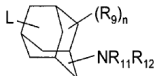
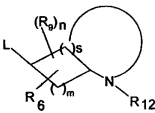
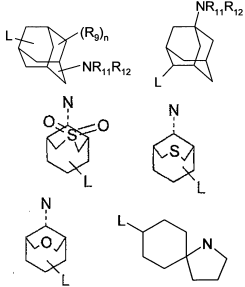
5. **De la Solicitud de Patente**

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque la utilización de la expresión “opcionalmente” haciendo referencia a una característica esencial es imprecisa, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 1-31 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₂ y R´ se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados en la forma de ejemplos de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción.

Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
R ₁	H, OH o NH ₂	OH
R ₃	H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), OH, NH ₂ o NHR'	hidrógeno
R ₄	H, halógeno, hidroxí, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), R' o alquilen (C ₁ -C ₆)-R'	hidrógeno
R ₅	H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), o R'	hidrógeno

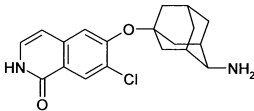
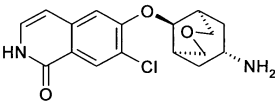
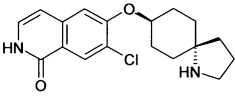
Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
R ₆	a.) es un alquileo (C₁-C₄) unido al anillo de cicloalquilo, en el que el alquileo (C₁-C₄) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico, en donde en el sistema de anillo bicíclico uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un grupo independientemente seleccionado de O, N-R₁₃, S, SO o SO₂; o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0. b.) es CH₂-CH-(CH₂)₂, el cual está unido con un CH₂ al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH₂ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, y, si m es 3 y s es 3 c.) son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, en donde los grupos metileno del grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo y forman un sistema de adamantano de la fórmula  en donde L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario. d.) junto con R₁₁ y el átomo de N forman un heterocicloalquilo (C₃-C₆) que está conectado en forma de un sistema de anillo espirocíclico para formar un residuo de la fórmula  en donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano o el sistema de anillo que contiene heterocicloalquilo (C₃-C₆) no está sustituido o esta opcionalmente sustituido con R₉	
R ₇	H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), O-alquilo (C ₁ -C ₆), R' o SO ₂ -NH ₂	alquiloC ₁ -C ₆ (metilo) y Halógeno (Cloro)
R ₈	H, halógeno o alquilo (C ₁ -C ₆);	hidrógeno
R ₉	H, halógeno, alquilo(C ₁ -C ₆),O-alquilo (C ₁ -C ₆), alquileo (C ₁ -C ₆)-R', alquileo (C ₂ -C ₆),alquileo (C ₂ -C ₆), alquileo (C ₁ -C ₆)-O-R', alquileo(C ₁ -C ₆)-CH[R'] ₂ , alquileo (C ₁ -C ₆)-C(O)-R', alquileo (C ₁ -C ₆)-C(O)NH ₂ , alquileo (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-R', alquileo(C ₁ -C ₆)-C(O)NH-alquilo(C ₁ -C ₆), alquileo (C ₁ -C ₆)-C(O)N[alquilo(C ₁ -C ₆)] ₂ ,alquileo (C ₁ -C ₆)-C(O)N[R'] ₂ , alquileo(C ₁ -C ₆)-C(O)O-alquilo(C ₁ -C ₆),COOH, C(O)O-alquilo(C ₁ -C ₆), C(O)OR', C(O)-alquilo(C ₁ -C ₆), C(O)R', CONH ₂ , C(O)-NH-alquileo (C ₂ -C ₆), C(O)-NH-alquileo (C ₂ -C ₆), C(O)NH-alquilo (C ₁ -C ₆), C(O)NHR', C(O)-NH-alquileo (C ₁ -C ₆)-R', C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)]R', C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ , C(O)-alquileo (C ₁ -C ₆)-R', 0 C(O)O-alquileo (C ₁ -C ₆)-R';	hidrógeno
R ₁₁ y R ₁₂	Son independientemente entre sí: H,R', alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-R' alquilen (C ₁ -C ₆)-O-alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-O-R' alquilen (C ₁ -C ₆)-CH[R'] ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)R', alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-R', alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)N[R'] ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)O-alquilo (C ₁ -C ₆), C(O)O-alquilo (C ₁ -C ₆), C(O)OR', C(O)-alquilo (C ₁ -C ₆), C(O)R', C(O)NH-alquilo (C ₁ -C ₆), C(O)NHR', C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)]R', C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ , C(O)-alquilen(C ₁ -C ₆)-R', C(O)O-alquilen (C ₁ -C ₆)-R' ó R ₁₁ y R ₁₂ , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C ₃ -C ₆);	hidrógeno; R' (ciclopropil, fenil y benzil); alquilo C ₁ -C ₆ (metil y propil),alquilenC ₁ -C ₆ (alil).
R ₁₃	es H ó alquilo (C ₁ -C ₆);	Hidrógeno y alquilo C ₁ -C ₆
R'	cicloalquilo (C ₃ -C ₆),heteroarilo (C ₅ -C ₁₀),heterocicloalquilo (C ₃ -C ₆), arilo (C ₆ -C ₁₀) ;	Ciclopropil, fenil y benzil
L	O(CH ₂) _p , S(CH ₂) _p , S(O)(CH ₂) _p , SO ₂ (CH ₂) _p , NH(CH ₂) _p , N-alquil (C ₁ -C ₆)-(CH ₂) _p , N-cicloalquil(C ₃ -C ₆)-(CH ₂) _p ; o N[alquileo(C ₁ -C ₃)-R']-(CH ₂) _p ; donde p es 0, 1, 2, 3 ó 4;	O(CH ₂) _p donde p es 0
n	0,1,2,3 ó 4	2
m	0,1,2,3 ó 4	2

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a por lo menos 3, Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado por ser derivados de la 6-(3 ó 4 ó 5-amino-adamantan-1-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.
- 2° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado por ser derivados de la 6-[[[(7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi)-2H-isoquinolin-1-ona ó 6-[[[(7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi)-2H-isoquinolin-1-ona ó 6-[[[(7-amino-3-(dioxotia)bicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi)-2H-isoquinolin-1-ona.
- 3° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado por ser derivados de la 6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

GRUPO INVENTIVO	CARACTERÍSTICA ESENCIAL DE GRUPO INVENTIVO (Estructura química central)	REALIZACIONES PREFERIDA DEL GRUPO INVENTIVO
1	 Compuesto 1	1-16
2	 Compuesto 17	17-21
3	 Compuesto 22	22

La evaluación de la unidad de invención para esta solicitud fue efectuada a través del método problema-solución en forma a posteriori y se presenta en el examen de patentabilidad efectuado al primer grupo inventivo, encontrándose que los documentos D1 y D2 anticipan el concepto común inventivo de la solicitud. Adicionalmente, En consecuencia, la solicitud no cumple el requisito del Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Este despacho sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

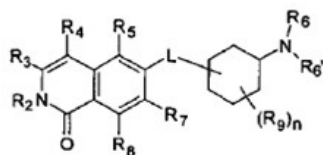
7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la solicitud de prioridad: febrero 17 de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	ES 2372067	Derivados de ciclohexilamina isoquinolona como inhibidores de la rho-quinasa.	23/abril/2008
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 7302–7310	Synthesis, anti-tuberculosis activity, and 3D-QSAR study of ring-substituted-2/4-quinolinecarbaldehyde derivatives	16/Julio/2006

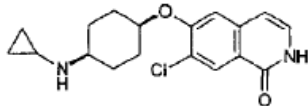
El documento D1^[1] divulga (Pág. 2, Ren. 3-6) Una serie de nuevos derivados de isoquinolona e isoquinolina y las composiciones que las contiene útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-

quinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina de fórmula I.

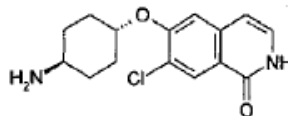


Compuesto I

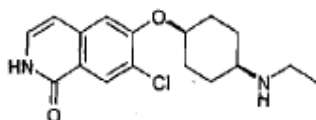
Adicionalmente, a través de sus realizaciones preferidas da a conocer los compuestos 13 (Pág. 19, Ren. 5) correspondiente a la 7-cloro-6-(cis-4-diciclopropilamino-ciclohexilo)-2H-isoquinolin-1-ona, 14 (Pág. 19, Ren. 23) correspondiente a la 6-(trans-4-amino-ciclohexilo)-7-cloro-isoquinolin-1-ol, 19 (Pág. 24, Tab. 1) y 155 (Pág. 63, Ren. Tab.9), los cuales son representados a continuación:



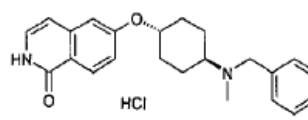
Compuesto 13



Compuesto 14



Compuesto 19



Compuesto 155

El documento D2^[2] divulga (Pág. 7305, Tab.2) los resultados de un estudio estructura actividad donde se evalúan la actividad antibacterial frente al *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* de una serie de hidrazinas/hidrazidas N-(2-adamantan-1-il-quinolin-4-il-metilen)-N'-sustituidas y N-(2-ciclohexil-1-il-quinolin-4-il-metilen)-N'-sustituidas. De donde una persona medianamente versada en la materia identificaría como series bioisósteras los anillos adamantan-1-il y ciclohexilo debido a que la actividad de los compuestos obtenidos cuando estos grupos son intercambiados presentan resultados equiparables como se muestra a continuación.

Tabla 2

				
Compound	R	R ₁	Test concn (µg/mL)	% inhibition
7a	Adamantan-1-yl		6.25	93
7b	Adamantan-1-yl		6.25	94
7c	Adamantan-1-yl		3.125	99
7d	Adamantan-1-yl	CHO	6.25	98
7e	Adamantan-1-yl	COCH ₃	6.25	0
7f	Adamantan-1-yl		6.25	0
8a	c-C ₆ H ₁₁		3.125	99
8b	c-C ₆ H ₁₁		6.25	99
8c	c-C ₆ H ₁₁		6.25	0
8d	c-C ₆ H ₁₁	CHO	6.25	0
8e	c-C ₆ H ₁₁	COCH ₃	6.25	0
8f	c-C ₆ H ₁₁		6.25	0

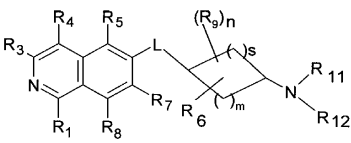
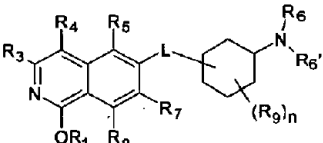
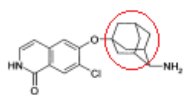
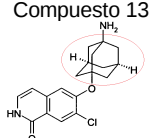
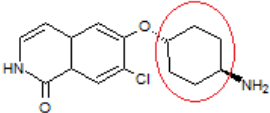
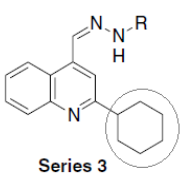
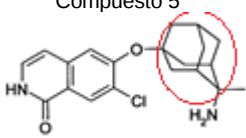
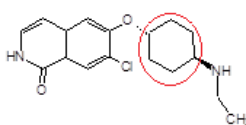
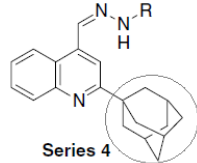
[1]URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20120113&CC=ES&NR=2372067T3&KC=T3

[2] URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.049>

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Teniendo en cuenta la falta de unidad de invención, se elige el primer grupo inventivo para estudiar la patentabilidad de la invención para la reivindicación 1 caracterizado por ser derivados de la 6-(3 ó 4 ó 5-amino-adamantan-1-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

Solicitud	D1	D2
Un compuesto de fórmula  Compuesto I	Un compuesto de fórmula I  Compuesto I	Una serie de derivados hidrazinas/hidrazidas N-(2- adamantan-1-il -quinolin-4-il-metilen)-N'-sustituidas y N-(2- ciclohexil-1-il -quinolin-4-il-metilen)-N'-sustituidas donde se ejemplifica el bioisosterismo entre los anillos adamantan-1-il y ciclohexil-1-il (serie 3 y serie 4).
R₁	R₁	
OH	Hidrógeno	
R₃	R₃	
H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), OH, NH ₂ o NHR'	H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), OH, NH ₂ o NHR''	
R₄	R₄	
H, halógeno, hidroxil, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), R' o alquilen (C ₁ -C ₆)-R'	H, halógeno, hidroxil, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), R' o alquilen (C ₁ -C ₆)-R'	
R₅	R₅	
H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), o R'	H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆),	
R₆	R₉	
halógeno, alquilo(C ₁ -C ₆),	Halógeno ó alquilo (C ₁ -C ₆)	
R₇	R₇	
H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), O-alquilo (C ₁ -C ₆), R' o SO ₂ -NH ₂	H, halógeno, CN, alquilo (C ₁ -C ₆), O-alquilo (C ₁ -C ₆) o SO ₂ -NH ₂	
R₁₁ y R₁₂	R₆ y R_{6'}	
H,R', alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-R', alquilen (C ₁ -C ₆)-O-alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-O-R', alquilen (C ₁ -C ₆)-CH[R'] ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)R', alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-R', alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)N[R'] ₂ ,	H,R', alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-R', alquilen (C ₁ -C ₆)-O-alquilo (C ₁ -C ₆), alquilen (C ₁ -C ₆)-O-R', alquilen (C ₁ -C ₆)-CH[R'] ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)R', alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH ₂ , alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-R' ó alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-[R] ₂	
Solicitud	D1	D2
Realizaciones Preferidas	Realizaciones Preferidas	Compuesto divulgados
Compuesto 1  Compuesto 13 	Compuesto 14 	 Series 3
Compuesto 5 	Compuesto 19 	 Series 4

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 para el primer grupo inventivo porque divulga una serie de derivados de la 6-(4-amino-ciclohexil-1-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona útiles en el

tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-quinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 para el primer grupo inventivo y ejemplificado por los compuestos 1, 5 y 13 y el compuesto I del documento D1 representado por los compuestos 14 y 19 corresponde a que 1.) La invención define en la posición 6 del anillo isoquinolin-1-ona un sustituyente amino-adamantan-1-il-oxi y el documento D1 refiere un sustituyente amino-ciclohexil-1-il-oxi. Es decir, la diferencia es que la invención refiere un grupo adamantilo entre el oxígeno y la amina del sustituyente y el documento refiere un grupo ciclohexilo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto I conocido en D1 para obtener nuevos compuestos útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada por Rho-quinasa de fosfatasa de cadena ligera de miosina y composiciones que contienen compuestos de este tipo”

Sin embargo, dado que el documento D2 ejemplifica el bioisosterismo entre los grupos adamantan-1-il y ciclohexil-1-il (serie 3 y serie 4).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada o tendría suficiente expectativa de éxito para modificar el compuesto I conocido en D1 sustituyendo el grupo ciclohexil-1-il por una serie bioisótera como el un grupo adamantan-1-il de acuerdo con lo divulgado en el documento D2. Por lo cual la reivindicación 1 para el primer grupo inventivo se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-33 no mencionan características inventivas adicionales para el primer grupo inventivo tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	ES 2372067	1-33	Nivel Inventivo
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 7302–7310	1-33	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

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

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2012-12-18

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon