

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-97093- -3	FECHA: 2014-11-11 16:33:07
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 14-97093- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 14273
 Folios: 7

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/US2012/059720				
Fecha de Presentación Internacional	11/10/2012				

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:	Radicado 14-097093-00000-0000	07/mayo/2014
Reivindicaciones:	Radicado 14-097093-00000-0000	07/mayo/2014
Prioridades:	US 61/547,162	14/octubre/2011
	PCT/CN2012/079012	23/julio/2012

2. Análisis de la Prioridades

Se acepta las reivindicación de las prioridades porque ésta 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

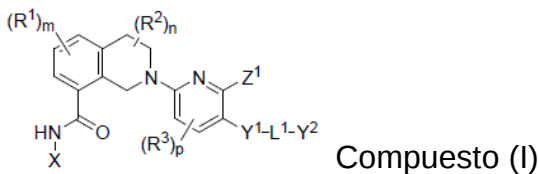
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a

16 del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° 14-097093-00000-0000.

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE 8-CARBAMOIL-2-(2,3- PIRID- 6- ILO DI SUSTITUIDO) -1,2,3,4 -TETRAHIDROISOQUINOLINA COMO AGENTES INDUCTORES DE LA APOPTOSIS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER Y ENFERMEDADES INMUNES Y AUTOINMUNES”

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos que inhiban la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL (Pág. 8).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I).



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4725, A61P 35/00, C07D 471/04, C07D 417/14, C07D 487/04 y C07D 513/04

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 14 a 16 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 12 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de X, Y¹, Y², L¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ 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
X	Heteroarilo	Benzo[d]tiazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo
Y ¹	es fenileno o C ₅₋₆ heteroarileno	Pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo o fenilo
L ¹	(CR ⁶ R ⁷) _q , (CR ⁶ R ⁷) _s -O-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -C(O)-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -S-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -S(O) ₂ -(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -NR ^{6A} C(O)-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -C(O)NR ^{6A} -(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -NR ^{6A} -(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -S(O) ₂ NR ^{6A} -(CR ⁶ R ⁷) _r , y (CR ⁶ R ⁷) _s -NR ^{6A} S(O) ₂ -(CR ⁶ R ⁷) _r	Metilo, etilo, metoxi, oxi, amino, carbonil, carboxamida, carbamoil sulfamoil, sulfanil y sulfonil.

Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
Y ²	C ₈₋₁₄ cicloalquilo, C ₈₋₁₄ cicloalquenilo, C ₈₋₁₄ heterocicloalquilo, o C ₈₋₁₄ heterocicloalquenilo; opcionalmente fusionado a uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en C ₃₋₈ cicloalcano, C ₃₋₈ cicloalqueno, benceno, C ₅₋₆ heteroareno, C ₃₋₈ heterocicloalcano, y C ₃₋₈ heterocicloalqueno; donde Y ₂ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en R ⁸ , OR ⁸ , SR ⁸ , S(O)R ⁸ , SO ₂ R ⁸ , C(O)R ⁸ , CO(O)R ⁸ , OC(O)R ⁸ , OC(O)OR ⁸ , NH ₂ , NHR ⁸ , N(R ⁸) ₂ , NHC(O)R ⁸ , NR ⁸ C(O)R ⁸ , NHS(O) ₂ R ⁸ , NR ⁸ S(O) ₂ R ⁸ , NHC(O)OR ⁸ , NR ⁸ C(O)OR ⁸ , NHC(O)NH ₂ , NHC(O)NHR ⁸ , NHC(O)N(R ⁸) ₂ , NR ⁸ C(O)NHR ⁸ , NR ⁸ C(O)N(R ⁸) ₂ , C(O)NH ₂ , C(O)NHR ⁸ , C(O)N(R ⁸) ₂ , C(O)NHOH, C(O)NHOR ⁸ , C(O)NHSO ₂ R ⁸ , C(O)NR ⁸ SO ₂ R ⁸ , SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHR ⁸ , SO ₂ N(R ⁸) ₂ , CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N ₃ , NO ₂ , F, Cl, Br y I;	Triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decil Espiro[3,5]nonil Ciclooctil Espiro[2,5]octil Azabiciclo[3,2,1]octil

6. 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 más antigua: 19 de junio de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2010080503	“Heterocyclic compounds and methods of use”	15/Julio/2010
D2	WO2010080478	“Compounds and methods of use”	15/Julio/2010

El documento D1^[1] divulga derivados de la 8-(heteroaril)carbamoil-2-(piridin-2-il)-1,2,3,4 –tetrahidroisoquinolinas útiles como inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bc1-xL. (Pág. 1, Resumen)

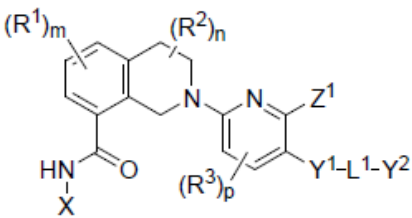
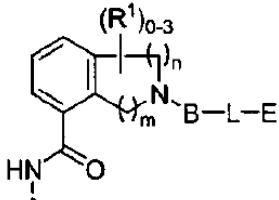
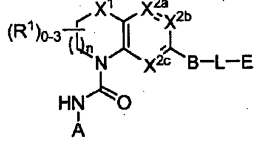
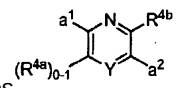
El documento D2^[2] divulga derivados de la N-(heteroaril)carbamoil-7-(piridin-2-il)-1,2,3,4 –tetrahidroisoquinolinas útiles como inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bc1-xL. (Pág. 1, Resumen)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

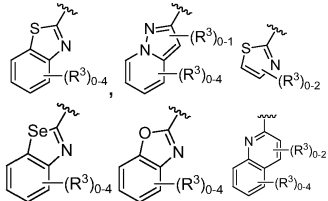
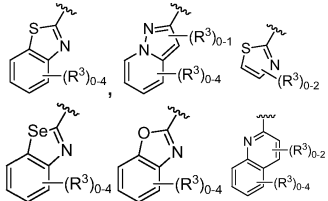
Nivel inventivo (Art18 D486)

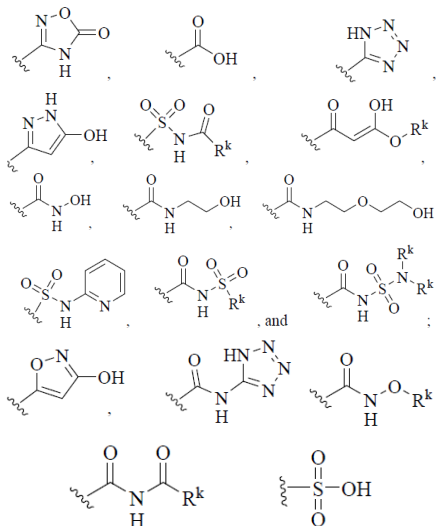
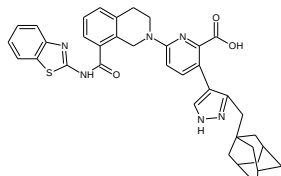
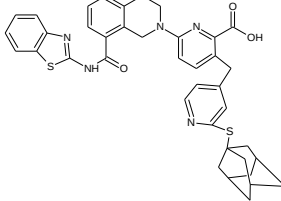
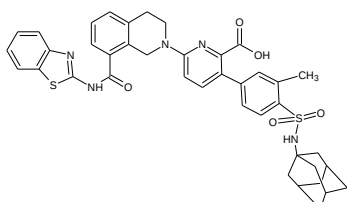
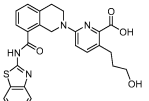
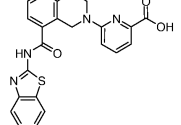
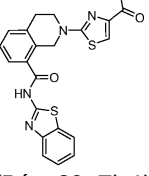
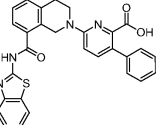
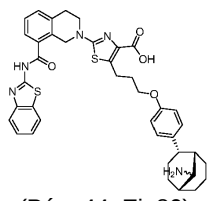
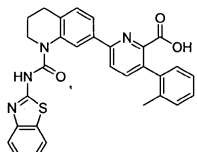
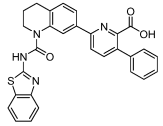
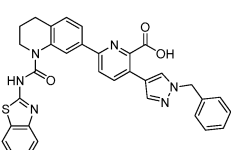
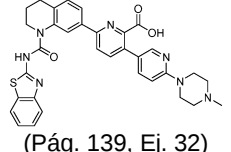
La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto caracterizado porque es de la fórmula (I) ...”

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto caracterizado porque es de la fórmula (I)  Compuesto (I) o una sal aceptable para terapia del mismo, donde	Un compuesto de fórmula I-a  Reivindicación 3 Y una realización preferida que es compuesto de fórmula II-c	Un compuesto de fórmula I  Reivindicación 1  En donde B es (R4a)0-1 y Y es carbono

1: <http://www.google.com/patents/WO2010080503>
 2: <http://www.google.com/patents/WO2010080478>

X	A	A
heteroarilo; donde el heteroarilo representado por X está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro R ⁴		
Y ¹	L	L
es fenileno o C ₅₋₆ heteroarileno; opcionalmente fusionado a uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en C ₃₋₈ cicloalcano, C ₃₋₈ cicloalqueno, benceno, C ₅₋₆ heteroareno, C ₃₋₈ heterocicloalcano, y C ₃₋₈ heterocicloalqueno; donde Y ¹ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en R ⁵ , OR ⁵ , SR ⁵ , S(O)R ⁵ , SO ₂ R ⁵ , C(O)R ⁵ , CO(O)R ⁵ , OC(O)R ⁵ , OC(O)OR ⁵ , NH ₂ , NHR ⁵ , N(R ⁵) ₂ , NHC(O)R ⁵ , NR ⁵ C(O)R ⁵ , NHS(O) ₂ R ⁵ , NR ⁵ S(O) ₂ R ⁵ , NHC(O)OR ⁵ , NR ⁵ C(O)OR ⁵ , NHC(O)NH ₂ , NHC(O)NHR ⁵ , NHC(O)N(R ⁵) ₂ , NR ⁵ C(O)NHR ⁵ , NR ⁵ C(O)N(R ⁵) ₂ , C(O)NH ₂ , C(O)NHR ⁵ , C(O)N(R ⁵) ₂ , C(O)NHOH, C(O)NHOR ⁵ , C(O)NHOSO ₂ R ⁵ , C(O)N(R ⁵)SO ₂ R ⁵ , SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHR ⁵ , SO ₂ N(R ⁵) ₂ , CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N ₃ , NO ₂ , F, Cl, Br y I	está ausente o es un ligador seleccionado del grupo que consiste en arilen C ₆₋₁₀ -heteroalquilenos C ₁₋₆ , heteroarilen C ₅₋₉ heteroalquilenos C ₁₋₆ , heteroalquilenos C ₁₋₆ , alquilenos C ₁₋₆ , haloalquilenos C ₁₋₆ , alquilenos C ₂₋₆ , alquilenos C ₂₋₆ , -NH-, -S- y -O- en donde las fracciones alquilenos, alquilenos, alquilenos o heteroalquilenos del grupo L están sustituidas con 0 a 4 R ^{5b} sustituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, -OR ⁿ , -NR ⁿ R ^o , -R ⁿ , -NO ₂ , y CN en donde Rm es seleccionado desde el grupo que consiste en C ₁₋₆ alquilo, C ₂₋₆ alquilenilo, C ₂₋₆ alquilenilo, C ₁₋₆ heteroalquilo y C ₁₋₆ haloalquilo.	está ausente o es un ligador seleccionado del grupo que consiste en arilen C ₆₋₁₀ -heteroalquilenos C ₁₋₆ , heteroarilen C ₅₋₉ heteroalquilenos C ₁₋₆ , heteroalquilenos C ₁₋₆ , alquilenos C ₁₋₆ , haloalquilenos C ₁₋₆ , alquilenos C ₂₋₆ , alquilenos C ₂₋₆ , -NH-, -S- y -O- en donde las fracciones alquilenos, alquilenos, alquilenos o heteroalquilenos del grupo L están sustituidas con 0 a 4 R ^{5a} sustituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, -R ^m y =O, y las fracciones aromáticas del grupo L están sustituidas con 0 a 4 R ^{5b} sustituyentes seleccionados desde el grupo que consiste en halógeno, -OR ⁿ , -NR ⁿ R ^o , -R ⁿ , -NO ₂ , y CN en donde Rm es seleccionado desde el grupo que consiste en C ₁₋₆ alquilo, C ₂₋₆ alquilenilo, C ₂₋₆ alquilenilo, C ₁₋₆ heteroalquilo y C ₁₋₆ haloalquilo.
L ¹		
se selecciona entre el grupo que consiste en (CR ⁶ R ⁷) _q , (CR ⁶ R ⁷) _s -O-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -C(O)-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -S-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -S(O) ₂ -(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -NR ^{6A} C(O)-(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -C(O)NR ^{6A} -(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -NR ^{6A} -(CR ⁶ R ⁷) _r , (CR ⁶ R ⁷) _s -S(O) ₂ NR ^{6A} -(CR ⁶ R ⁷) _r , y (CR ⁶ R ⁷) _s -NR ^{6A} S(O) ₂ -(CR ⁶ R ⁷) _r		
Y ₂	E	E
C ₈₋₁₄ cicloalquilo, C ₈₋₁₄ cicloalquilenilo, C ₈₋₁₄ heterocicloalquilo, o C ₈₋₁₄ heterocicloalquilenilo; opcionalmente fusionado a uno o dos anillos seleccionados entre el grupo que consiste en C ₃₋₈ cicloalcano, C ₃₋₈ cicloalqueno, benceno, C ₅₋₆ heteroareno, C ₃₋₈ heterocicloalcano, y C ₃₋₈ heterocicloalqueno; donde Y ₂ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en R ⁸ , OR ⁸ , SR ⁸ , S(O)R ⁸ , SO ₂ R ⁸ , C(O)R ⁸ , CO(O)R ⁸ , OC(O)R ⁸ , OC(O)OR ⁸ , NH ₂ , NHR ⁸ , N(R ⁸) ₂ , NHC(O)R ⁸ , NR ⁸ C(O)R ⁸ , NHS(O) ₂ R ⁸ , NR ⁸ S(O) ₂ R ⁸ , NHC(O)OR ⁸ , NR ⁸ C(O)OR ⁸ , NHC(O)NH ₂ , NHC(O)NHR ⁸ , NHC(O)N(R ⁸) ₂ , NR ⁸ C(O)NHR ⁸ , NR ⁸ C(O)N(R ⁸) ₂ , C(O)NH ₂ , C(O)NHR ⁸ , C(O)N(R ⁸) ₂ , C(O)NHOH, C(O)NHOR ⁸ , C(O)NHOSO ₂ R ⁸ , C(O)NR ⁸ SO ₂ R ⁸ , SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHR ⁸ , SO ₂ N(R ⁸) ₂ , CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N ₃ , NO ₂ , F, Cl, Br y I;	Fenilo, C ₅₋₆ heteroarilo, C ₃₋₇ heterocicloalquilo y C ₃₋₇ cicloalquilo	Fenilo, C ₅₋₆ heteroarilo, C ₃₋₇ heterocicloalquilo y C ₃₋₇ cicloalquilo
Z ¹	R ^{b4}	R ^{b4}

se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})_2S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halógeno, NO_2, y CN; o 	-$C(O)OR^j$, - $C(O)NR^hR^i$, -$C(O)R^i$, -$NR^hC(O)R^i$, -$NR^hC(O)NR^hR^i$, -$OC(O)NR^hR^i$, -$NR^hC(O)OR^j$, - $C(=NOR^h)NR^hR^i$, -$NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, -$NR^hS(O)_2NR^hR^i$, -$S(O)_2R^j$, -$S(O)_2NR^hR^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^j$, -$NR^hC(=NR^j)NR^hR^i$, -$C(=S)NR^hR^i$, -$C(=NR^h)NR^hR^i$, halógeno, -NO_2 y -CN	-$C(O)OR^j$, - $C(O)NR^hR^i$, -$C(O)R^i$, -$NR^hC(O)R^i$, -$NR^hC(O)NR^hR^i$, -$OC(O)NR^hR^i$, -$NR^hC(O)OR^j$, - $C(=NOR^h)NR^hR^i$, -$NR^hC(=NCN)NR^hR^i$, -$NR^hS(O)_2NR^hR^i$, -$S(O)_2R^j$, -$S(O)_2NR^hR^i$, -$N(R^h)S(O)_2R^j$, -$NR^hC(=NR^j)NR^hR^i$, -$C(=S)NR^hR^i$ -$C(=NR^h)NR^hR^i$, halógeno, -NO_2 y -CN
Realizaciones preferidas	Ejemplos	Ejemplos
 Ejemplo 1  Ejemplo 74  Ejemplo 51	 (Pág. 99, Ej. 47)  (Pág. 48, Ej. 124)  (Pág. 29, Ej. 1)  (Pág. 48, Ej. 125)  (Pág. 44, Ej. 80)	 (Pág. 139, Ej. 32) $IC_{50}=0,37 \mu M$  (Pág. 133, Ej. 29) $IC_{50}=0,007 \mu M$  (Pág. 144, Ej. 35) $IC_{50}=0,007 \mu M$  (Pág. 139, Ej. 32) $IC_{50}=0,37 \mu M$

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de la 8-(heteroaril)carbamoil-2-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina que presenta la misma actividad de los compuestos reclamados, es decir inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bc1-xL. (Pág. 1, Resumen)

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que la solicitud ejemplifica para la posición 4 del anillo pidinínico (radical $Y^2-L^1-Y^2$ de la solicitud) sustituyentes diferentes a los ejemplificados por el documento D1.

El efecto logrado por seleccionar los sustituyentes para la posición 4 del anillo pidinínico (radical $Y^2-L^1-Y^2$ de la solicitud) de los compuestos divulgados en el documento D1 es obtener inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bc1-xL.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en obtener inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bc1-xL.

Sin embargo, el documento D2 revela derivados de la N-(heteroaril)carbamoil-7-(piridin-2-il) -1,2,3,4 -tetrahidroisoquinolinas útiles como inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bc1-xL. (Pág. 1, Resumen), compuestos caracterizados porque presentan sustituyentes para la posición 4 del anillo pidinínico (radical $Y^2-L^1-Y^2$ de la solicitud) similares a los reclamados por la solicitud en su reivindicación 1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a seleccionar los compuestos que presenten los sustituyentes para la posición 4 del anillo pidinínico (radical $Y^2-L^1-Y^2$ de la solicitud) divulgados en documento D1 de la manera que lo sugiere el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010080503	1 a 12	Nivel inventivo
D2	WO2010080478	1 a 12	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) días contados a partir del día siguiente 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) días 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.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-11-18

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon