

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-97960- -4	FECHA: 2015-04-17 15:51:11
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Asunto: Radicación: 14-97960- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 4077
 Folios: 9

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/US2012/059969				
Fecha de Presentación Internacional	12/10/2012				

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 No 14-097960-00000-0000	07/Mayo/2014
Reivindicaciones:	1 – 16 del radicado No. 14-097960-00000-0000	07/Mayo/2014
Reivindicaciones:	1 – 13 del radicado No. 14-097960-00001-0000	16/Mayo/2014
Prioridad:	US 61 547 292	14/Octubre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

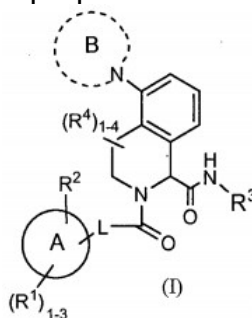
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud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

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago por reivindicaciones adicionales, se procede a estudiar todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos como inhibidores del factor XIA.

Para resolver este problema la solicitud proporciona compuestos de fórmula:



y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 217/26.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión y claridad por las siguientes razones:

- Cuando el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, NR₆, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo fusionado o anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y

- 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR₆, O y S(O)_p; el anillo B, incluyendo el anillo fusionado o anillo espiro está sustituido con 1-3 R₅.
- L está seleccionado del grupo que consiste en: -CHR₁₀CHR₁₀-, -CR₁₀=CR₁₀-, -C≡C-, -CHR₁₀NH-, -NHCHR₁₀-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂- y -CH₂NH-.
 - R₁, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COalquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂.
 - R₂ está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂ y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR_c, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R_{2a}.
 - R_{2a}, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂-, CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄) y -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂.
 - R₃ está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R_{3a}, - (CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R_{3a} o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR₇, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R_{3a}.
 - Cuando R_{3a}, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₆), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHCO₂alquilo C₁₋₄, -CONH-alquilen C₁₋₄-NHCO(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CONH₂, -NHCOalquilo C₁₋₄, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -alquilen C₁₋₄-NHCO₂alquilo C₁₋₄, R_f, CONHR_f y -CO₂R_f.
 - R₅, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, NO₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO(alquilo C₁₋₄), -Oalquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, - (CH₂)₂CONH₂, -CONR₉(alquilo C₁₋₄), -CONR₉-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR₉-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR₉-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NR₉COalquilo C₁₋₄, -NR₉CO₂alquilo C₁₋₄, -NR₉CONH(alquilo C₁₋₄), -NR₉CONR₉-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, -NR₉-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, R₈, -OR₈, -O-alquilen C₁₋₄-R₈, -COR₈, -CO₂R₈, -CONR₉R₈, -NR₉COR₈, -NR₉CO₂R₈ y -NR₉CONR₉R₈.
 - Cuando R₆ está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CO-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR₉(alquilo C₁₋₄), -CONR₉-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR₉-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR₉-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R₈, -COR₈, -CO₂R₈ y CONR₉R₈; y R₇ cuando menciona -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo, 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 ejemplo cuando el término arilo no define el número de átomos que lo conforman. 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

Expediente 14-97960- -4

1er Art 45

sustentados en la descripción, como por ejemplos se encuentran en los ejemplos del capítulo descriptivo.

Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2 – 7 y 9 – 11 que emplean definiciones ambiguas e imprecisas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 14 de octubre de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	WO2005014533	“Aryl and heteroaryl compounds, compositions, and methods of use”	17/Febrero/2005

El documento D1 ¹ (resumen) divulga compuestos derivados de heteroarilo que presentan actividad como antagonistas del factor IX y XI.

6 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

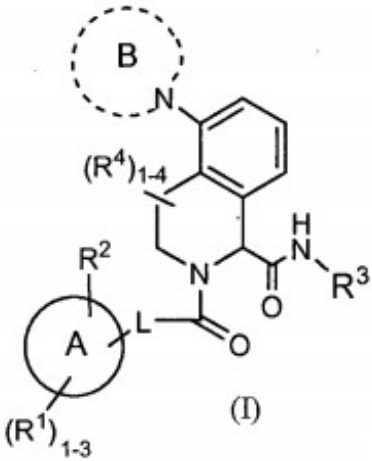
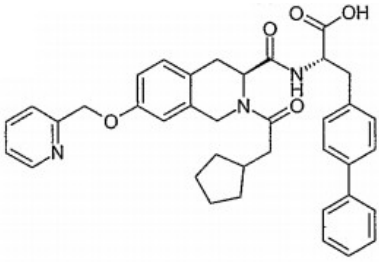
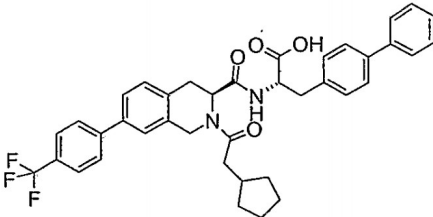
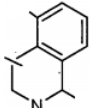
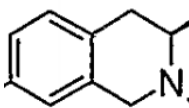
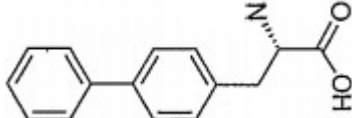
Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I)*” en donde los sustituyentes son como se encuentran definidos (ver pág. 3 (279) del radicado No. 14-097960-00000-0000).

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

Características esenciales	D1
----------------------------	----

1URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005014533&KC=&locale=en_EP&FT=E

 (I)	 (pág. 53, comp. 193)  (pág. 55, comp. 203)
	
B es heterociclo de 4 – 7 miembros que contiene N	No menciona particularmente sino piridina
L es $-\text{CHR}^{10}-\text{CHR}^{10}-$ donde R^{10} es H	$-\text{CH}_2-$
A es carbociclo C_{3-6} donde R^1 y R^2 son H	
R^3 es $-(\text{CH}_2)_n$-carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3a}, siendo $\text{R}^{3a} -\text{CO}_2\text{H}$	Señala: 

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados de heteroarilo que presentan actividad como antagonistas del factor IX y XI.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en las sustituciones del anillo principal, particularmente en el anillo B, que es un heterociclo de 4 – 7 miembros que contiene N y en R^3 .

Sin embargo, estas diferencias no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también actúan como inhibidores del factor XIA y cuyos datos de actividad en IC_{50} sobre dicho factor son de menos de $30 \mu\text{M}$ (D1: ver pág. 281). En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una

opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención simplemente se proponen modificaciones como la adición de un anillo heterociclo en lugar de un heteroarilo (piridina), pero que como se vio anteriormente, dicha modificación no demostró un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos como inhibidores del factor XIA, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos tal como el que se observa en las páginas 53 y 55 (193 y 303) que son compuestos que tienen un anillo de tetrahidroisoquinolina y que presentan actividad como antagonistas del factor XIA, en donde se sugiere un sustituyente heteroarilo que es una piridina.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido modificar los sustituyentes relacionados con heteroanillos, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 13 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005014533	1 - 13	Nivel Inventivo

2 **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University, Second Edition. Eyanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.
Expediente 14-97960-4 Ter Art 45

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-04-21

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo