

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: “NUEVOS DERIVADOS BICÍCLICOS DE DIHIDROISOQUINOLIN-1-ONA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados bicíclicos de dihidroisoquinolin-1-ona que presentan actividad como inhibidores de aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) y por tanto adecuados contra patologías tales como enfermedades renales crónicas, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing. Para resolver este problema la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 217/22.

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la invención tan solo menciona una parte de la estructura de manera general y por lo tanto se sugiere realizar una aclaración concreta del núcleo farmacofórico objeto de los compuestos particulares de la invención.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1, no es concisa cuando se menciona lo siguiente:

- Por las definiciones de A¹ a A⁵ que modifican los anillos de la estructura principal de los compuestos y que no permite reconocer cual es el objeto real de la invención.
- Cuando señala que R² y R⁴ juntos forman un doble enlace, que R¹ y R², R³ y R⁴, o R¹ y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo y heterocicloalquilo sin especificar la clase de anillos involucrados claramente.
- Adicionalmente cuando se emplean términos ambiguos, imprecisos y genéricos tales como: “alquilo”, “cicloalquilo”, “cicloalquilalquilo”, “haloalquilo”, “halocicloalquilo”, “hidroxialquilo”, “alcoxialquilo”, “haloalcoxialquilo”, “halocicloalquilalquilo”, “heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilalquilo”, “arilalquilo”, “heteroarilalquilo”, “haloalcoxi”, “alquilcicloalquilo”, “alquilcicloalquilalquilo”, “alcoxícicloalquilalquilo”, “cicloalcoxi”, “cicloalquilalcoxi”, “cicloalcoxialquilo”, “halocicloalcoxi”, “halocicloalcoxialquilo”, “alquilcicloalcoxi”, “alquilcicloalcoxialquilo”, “alcoxi”, “dialcoxialquilo”, “alcoxialcoxialquilo”, “haloalcoxialcoxi”, “alcoxialcoxialquilo”, “haloalcoxialcoxialquilo”, “arilhidroxialquilo”, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos dificultando entender el objeto que se pretende proteger ya que no se menciona cuantos átomos o heteroátomos contiene en su estructura o cual es el tipo de los heteroátomos y la cantidad de los mismos.

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, por ejemplo como se reclaman en los ejemplos o en las reivindicaciones 23 a 25.

Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2 – 7 y 14 – 22 ya que también empleas algunos términos iguales a los de la reivindicación 1.

La reivindicación 27 no es clara cuando reclama un proceso de preparación de los compuestos de la invención, pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

La reivindicación 29 no es clara porque reclama un compuesto por que se obtiene por el proceso de la reivindicación 27. Se recuerda al solicitante que un compuesto se debe caracterizar por elementos químicos estructurales, más no por su proceso de obtención.

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 30 de noviembre 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	US2011118241	“6-Pyridin-3-YL-3,4-Dihydro-1H-Quinolin-2-One Derivatives and Related Compounds as Inhibitors of the Human Aldosterone Synthase CYP11B2”	19/Mayo/2011
D2	US4710507	“Quinolone inotropic agents”	01/Diciembre/1987

El documento D1 ¹ (resumen) divulga compuestos de fórmula (I) derivados de 6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona como inhibidores de aldosterona sintasa humana CYP11B2 y por tanto adecuados contra patologías tales como falla renal crónica, falla cardíaca congestiva, hipertensión, entre otras.

El documento D2 ² (resumen) divulga compuestos derivados heterocíclicos 2-quinolona de fórmula (I) que presentan actividad como agentes inotrópicos y por tanto adecuados contra patologías tales como falla cardiaca congestiva.

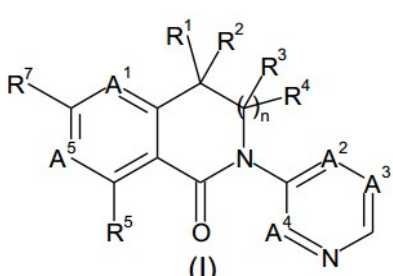
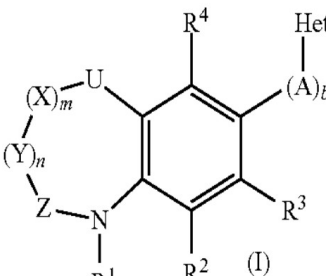
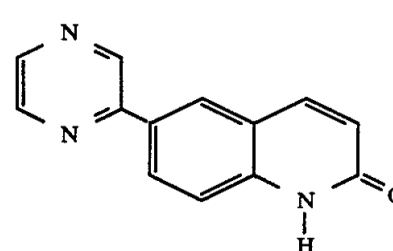
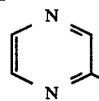
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Compuestos de la fórmula (I)...*” en donde los sustituyentes son como se encuentran definidos (ver pág. 5 (270) del radicado No. 14-068498-00001-0000).

1URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=1&at=14&locale=en_EP&FT=D&CC=US&NR=2011118241A1&KC=A1)
DB=EPODOC&II=0&ND=1&at=14&locale=en_EP&FT=D&CC=US&NR=2011118241A1&KC=A1
2URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19871201&CC=US&NR=4710507A&KC=A1)
DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19871201&CC=US&NR=4710507A&KC=A1

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

Características esenciales	D1	D2
 (I)	 (I) (Reivindicación 1) Z es C=O	 [[Col. 33, compuesto 11]]
A ¹ y A ⁵ son CR ⁸ y CR ⁶	C	C
R ⁷ es halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalcoxi e hidroxilo o puede ser H	No menciona sino Het	H
n es 1 y R ¹ a R ⁴ son H; o R ² y R ⁵ forman un doble enlace	-U-(X) _m - son -CH ₂ -CH ₂ - cuando R ⁵ y R ⁶ son H	-C=C-
N del anillo está sustituido con un heteroarilo que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno	No menciona sino que R ¹ es cicloalquilo	 Anillo no a N pero enlazado a C

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de fórmula (I) derivados de 6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona como inhibidores de aldosterona sintasa humana CYP11B2 y por tanto adecuados contra patologías tales como falla renal crónica, falla cardíaca congestiva, hipertensión, entre otras.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en que el anillo sustituido es una dihidroisoquinolin-1-ona y en que el nitrógeno de dicho anillo se encuentra sustituido con un heteroarilo que contiene por lo menos dos átomos de nitrógeno, mientras que en el documento D1 dicho anillo es una quinolin-2-ona.

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 de aldosterona sintasa humana. Tanto en la presente invención, como en el documento D1, los compuestos se probaron en ensayos sobre CYP11B1 y CYP11B2 no encontrándose una mejoría técnica de los compuestos de la presente invención cuando se realizan las modificaciones estructurales propuestas. Es decir que no hay sustento de que el objetivo terapéutico se vea superado cuando se emplean los compuestos de la presente invención y no los ya conocidos en D1. 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 ³, es decir, que se

3 Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern
Expediente 14-68498- -3 1er Art 45.

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 se proponen modificaciones, que como se vio anteriormente, no demostraron 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 derivados bicíclicos de dihidroisoquinolin-1 –ona que presentan actividad como inhibidores de aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1), alternativos a los ya revelados en el arte previo?

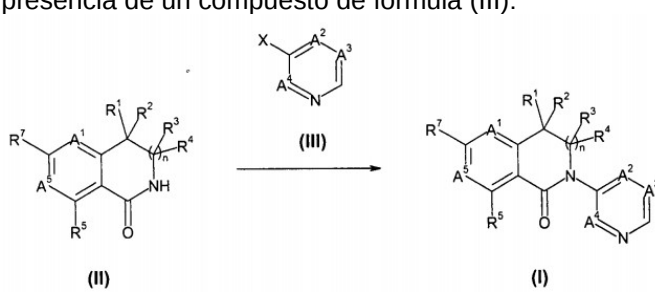
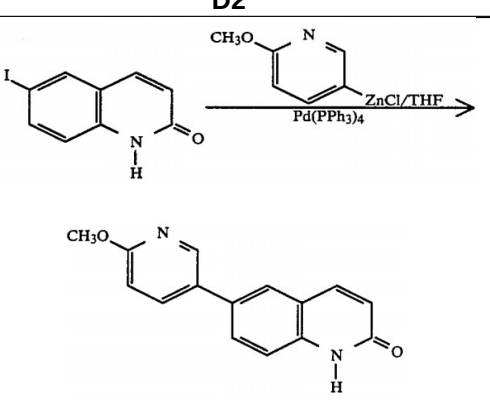
El documento D2 realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos como el que se observa en el párrafo 33, compuesto 11, en donde se sugiere la presencia de un heteroarilo que comprende dos átomos de nitrógeno (pirazina) tal como se realiza en la presente invención.

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 adicionar dicho anillo sustituyente de pirazina revelado en D2 en los compuestos de D1, 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 – 26, 28 y 29 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 27 consiste en “Un proceso de obtención de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que consiste en...” (ver pág. 35 (300) del radicado No. 14-068498-00001-0000).

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

Características esenciales	D2
Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III):  (II) (III) (I)	 Col. 21 y 22
En donde X es un halógeno o triflato	No menciona sino Yodo

El documento D2 (resumen) es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 27, ya que divulga compuestos y procesos para

preparar derivados heterocíclicos 2-quinolona de fórmula (I) que presentan actividad como agentes inotrópicos y por tanto adecuados contra patologías tales como falla cardiaca congestiva.

La diferencia entre el proceso de la invención y el que se divulga en D2 consiste en el reactivo de partida (compuesto II) que es una es una dihidroisoquinolin-1-ona y no una quinolin-2-ona y en el grupo saliente del heteroarilo que contiene nitrógeno que puede ser halógeno o triflato.

Sin embargo, esta diferencia en las reacciones no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso de la presente invención ya que dichas modificaciones en los reactivos de partida depende de factores relacionados principalmente con el compuesto que se pretende obtener. No existe evidencia de que el proceso reclamado en la presente solicitud tenga rendimientos de reacción sorprendentes o que alguna característica inventiva se le pueda atribuir a un proceso que en esencia lo que hace es proponer una reacción nucleofílica cotidiana o de conocimiento para cualquier versado en la materia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar y mejorar los procesos para la preparación de compuestos derivados bicíclicos de dihidroisoquinolin-1-ona a partir de reacciones de adición nucleofílica, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D2 realiza claras sugerencias para llegar a los procesos de la presente invención y particularmente revela múltiples procesos de preparación para obtener compuestos similares a los propuestos en la presente invención (D2: ver col. 6-32, particularmente col. 21 y 22), en donde se realiza una adecuada caracterización de los mismos, por señalar los compuestos de partida, los reactivos intervinientes y las condiciones para llegar a los compuestos reclamados. Particularmente el documento D2 en su proceso enseña la fracción del extremo del heteroarilo conformada por un yodo y por tanto sugiriendo la presencia de un átomo de halógeno en la reacción.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los procesos de preparación de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en síntesis orgánica, habría podido proponer que X sea un átomo de halógeno, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 27 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2011118241	1 – 29	Nivel Inventivo
D2	US4710507	1 – 29	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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-03-31

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