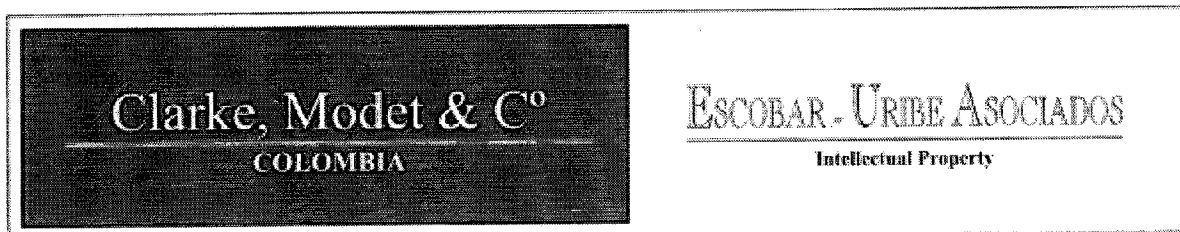
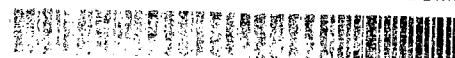


1
96
96



2512/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



02-112.478-00011-0006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 1 REGDEPOSITO
Folios: 10

Re: Expediente No. 02-112.478
Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1218 notificado por fijación en lista el 1 de febrero de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 105, me permito manifestar:

1. Novedad de la solicitud

Nuevamente señalo a ese despacho que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

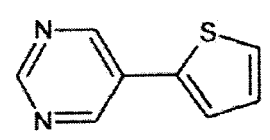
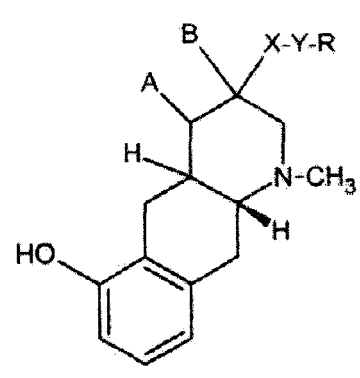
- Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas sería forzoso que se demostrara que las invenciones de mi mandante estén comprendidas en el

estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como a continuación se demuestra nuevamente.

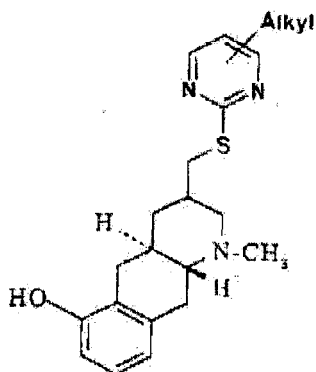
El examinador en su concepto técnico No. 105, manifiesta que: "La solicitud en estudio se refiere a derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahidrobenczo[g]quinilin-6-ol de fórmula (I).

"-D1 describe derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a, octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol, especialmente el compuesto

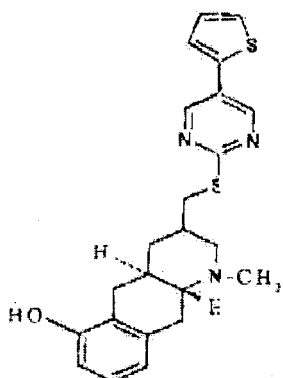


Donde X es -CH₂-; Y es O, S; R es la estructura (h) y en la respuesta técnica de manera errada se asegura que son "totalmente novedosa" cuando a toda luz la única diferencia que existe entre esta anterioridad y la solicitud en estudio es que el sustituyente pirimidina tiene a su vez un sustituyente tienilo y en vez de un sustituyente alquilo como la solicitud en estudio, o sea, la única diferencia es en un sustituyente de un sustituyente de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahidro[g]quinolin-6-ol. Y en la descripción no está establecido que es mediante una modificación en tal posición que se obtiene un efecto diferente que no se observa en ninguna parte, porque que realmente porque es el mismo efecto farmacológico, o sea, es el efecto esperado porque ya es conocido en el arte previo. En este orden de ideas obsérvese el folio 49, renglones 10 a 14 las concentraciones en que es efectivo 0.1 a 100µm, y en la solicitud en estudio es de 10 a 100, sin modificar el efecto farmacológico conocido en el tratamiento de glaucoma, que es la materia que se reclama como nueva en la solicitud en estudio."

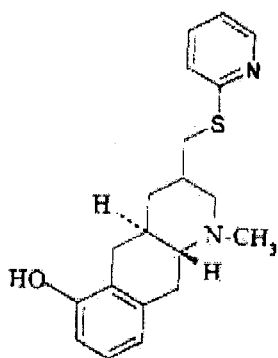
Sobre este particular, me permito presentar a continuación las estructuras de los compuestos tanto para la presente solicitud como para los dos documentos citados por el señor examinador:



Estructura general de los compuestos de la presente invención



Estructura del compuesto revelado en la anterioridad D1



Estructura del compuesto revelado en la anterioridad D2

Como se expuso en mi memorial del 6 de diciembre de 2006, la fórmula I(h) de la anterioridad D1 (WO9801444) que se encuentra ubicada en el folio 45, contiene un residuo de tienil-pirimidina unido a la estructura central de la benzo[g]quinolina. A diferencia de dicha fórmula I(h), la solicitud en estudio,

revela un residuo de alquil-pirimidina que se une a la estructura central de benzo[g]quinolina.

En este orden de ideas, como bien lo notó y señaló el examinador en su concepto técnico No. 105 cuando afirma que *“a toda luz la única diferencia que existe entre esta anterioridad y la solicitud en estudio es que el sustituyente pirimidina tiene a su vez un sustituyente tienilo y en vez de un sustituyente alquilo como la solicitud en estudio, o sea, la única diferencia es en un sustituyente de un sustituyente de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahidro[g]quinolin-6-ol.”* la presente invención sí posee novedad, con relación a sus compuestos sobre lo revelado en D1 ya que el grupo tienilo mostrado en dicha referencia es totalmente diferente al grupo alquilo enseñado en la presente invención y por ende las estructuras de los compuestos de la presente solicitud son novedosas respecto aquellas enseñadas en D1.

En este sentido, me permito decir entonces que sí existen diferencias entre la solicitud en estudio y D1 y que dicho documento no contiene todas las características de la presente solicitud como es el caso del grupo alquilo.

Respetuosamente me permito dirigir la atención del examinador al “Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina” del 2004, especialmente al numeral 9.4 de novedad, donde se manifiesta que: *“Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica.”*(subrayado fuera de texto).

Teniendo en cuenta los lineamientos expresados en dicho Manual y lo expuesto por el examinador, quien reconoce que la diferencia se encuentra en dicho sustituyente, me permito decir que entonces es más que cierto que sí existe novedad en la presente solicitud sobre lo revelado en D1. Esta diferencia que el examinador parece menoscabar, es un hecho que brinda distinción entre el estado de la técnica (D1) y la presente invención.

En este sentido, resulta prudente de nuevo dirigir la atención del examinador al Manual anteriormente señalado, donde también se establece en cuanto a la novedad, en su página 66 tercer párrafo que: *“Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva”* (resaltado fuera de texto).

Así las cosas, se invita al examinador a reconsiderar su concepto sobre novedad, pues como bien lo reconoció existe diferencia entre las estructuras

100

100

de la invención en estudio con lo encontrado en el estado del arte (referencias D1 y D2) y aunque dicha diferencia al parecer sea banal, es una diferencia al fin y al cabo con lo cual se demuestra que no son los mismos compuestos y por tanto se debe reconocer la novedad de la solicitud en estudio en cuanto a sus compuestos ya que son diferentes a los revelados tanto por la anterioridad D1 como D2.

De otra parte, el examinador bajo el mismo acápite de novedad en su concepto técnico No 105, dice que: *"Ahora pasando al proceso reclamado como nuevo en la reivindicación 4 que consiste en convertir el grupo $-OR^3$ en un hidróxido, donde se sabe mediante la propia descripción de la solicitud en estudio que este proceso no es nuevo ya que se dice folio 7, renglones 5 a 8, "la reacción se puede efectuar mediante los métodos conocidos, por ejemplo utilizando ácido bromhídrico o tribromuro de boro" y lo mismo se afirma en la anterioridad D1, folio 46, tres últimos párrafo es exactamente el mismo proceso e igualmente se afirma que es un método conocido.*

Por su parte D2 lo enseña de manera explícita en el diagrama de reacción folio 52, lo cual indica claramente que se reclama un proceso ampliamente conocido, que no es la primera vez que se va a hacer la hidrólisis de un éter, para convertirlo en un hidroxilo de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol, lo que está claramente establecido es que la presente solicitud reclama el proceso ampliamente conocido en el estado de la técnica."

En este sentido, me permito manifestar que la presente solicitud es una invención de producto el cual como se demostró anteriormente es novedoso y en la solicitud en estudio por ende se puede incluir la reivindicación que cubre el proceso para su fabricación, en el cual participa como material de partida de un compuesto nuevo e inventivo para proporcionar un compuesto final o de llegada también novedoso y con las características inventivas que nuevamente se señalarán más adelante. En este sentido, me permito decir que el proceso es nuevo pues si bien se emplea la misma conversión química, es decir, el procesos para la conversión del grupo metoxilo en un grupo hidroxilo que se encuentra sobre la estructura central de la benzo[g]quinolina, también es cierto que los compuestos que participan en dicha reacción son novedosos lo cual le confiere novedad al proceso pues nunca antes de la prioridad de la solicitud en estudio se había revelado un proceso donde participaran compuestos como los revelados en esta invención.

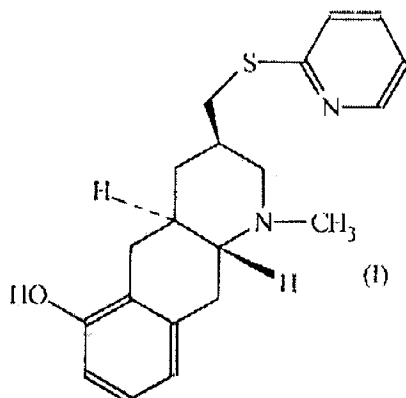
5. Nivel Inventivo

El examinador mediante su concepto técnico 105, manifiesta sobre el nivel inventivo de esta solicitud que: *D1 describe derivados de de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol, especialmente cuando sobre el sustituyente pirimidina esta el grupo tienilo, y los procesos de obtención y teniendo especial atención en las concentraciones en la que es efectivo, vemos que en la anterioridad se requieren de cantidades del orden de 0.1 a 10 μ m para ser efectivo, que comparado con lo descrito en la presente solicitud en primer lugar no se observa el efecto inesperado, que podría*

101

ser que con el sustituyente que es diferente tiene otro efecto farmacológico, por ejemplo sobre otros receptores, porque si se argumenta que se debe ajustar las concentraciones, eso es un trabajo que se debe realizar universalmente para cualquier sustancias química que tenga propiedades farmacológicas y se requiera aplicar en cualquier forma de presentación medicamentosa. Al no observar el aporte al acervo tecnológico, ni el salto cuantitativo a la regla técnica, esta oficina considera que la presente solicitud no posee nivel inventivo."

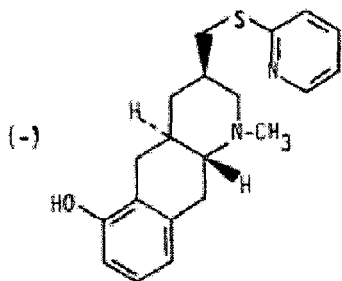
"D2 describe un compuesto específico (3 β , 4 α , 10 α)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]chinolina de fórmula:



La única diferencia con la solicitud en estudio es un nitrógeno sobre el anillo piridinil el cual es un sustituyente de la estructura principal 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, además la anterioridad es un compuesto específico, mientras la anterioridad es una fórmula general, y lo que se observa es que se realizó una pequeña modificación sobre uno de los sustituyentes del compuesto específico con el fin de que se mantuviera su efecto farmacológico, y sin apartarse de las enseñanzas de la anterioridad, todo con el fin de obtener compuestos análogos que garanticen el efecto conocido de los derivados 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, entonces se observa claramente que no se aparta del espíritu inventivo de la anterioridad y que tampoco se observa el salto tecnológico o el efecto inesperado que se obtiene por ese nitrógeno de diferencia sobre el sustituyente piridinil. Por lo tanto, se considera que la solicitud en estudio no posee el proceso creativo, para obtener resultados inesperados, que no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente, para un técnico con conocimientos medios en la materia, porque la anterioridad comprende las características esenciales de la invención en estudio, que los derivados análogos nitrogenados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol con las mismas aplicaciones como agentes glaucoma."

"Y respecto a la tabla comparativa no esta claro como una publicación de solicitud EP 0512952 de un compuesto específico se afirma que el compuesto (-)-(3 β , 4 α , 10 α)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-idroxi-benzo[g]quinolina,

7 102
102



Für die Behandlung des Glaukoms werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise in ca. 0,002 bis ca. 0,02 %-igen ophthalmologischen Lösungen ins Auge topisch appliziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemässe Verbindung zusammen mit zumindest einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

0

For the treatment of glaucoma, the compounds according to the invention are preferably applied topically to the eye in ca. 0.002 to ca. 0.02% ophthalmological solutions."

"Lo que nos indica que el compuesto específico de la anterioridad es verdaderamente efectivo y que no se diferencia con los "múltiples" compuestos de que reclama la presente solicitud, y que en la presente solicitud probando un solo compuesto se extrapola el mismo efecto para todas las posibles combinaciones que puedan aparecer de acuerdo al significado dado para cada sustituyente, y aún así no poseen un efecto farmacológico diferente al conocido en el estado de la técnica, entonces se puede ver que los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, no enseñan un efecto inesperado para los derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolín-6-ol, o sea, un efecto farmacológico sorprendente o diferente, tampoco se ve la modificación a la regla técnica o el salto cuantitativo, el enriquecimiento al acervo tecnológico, por lo cual esta oficina considera que la presente solicitud no cumple con lo exigido en el Art-18 de la Decisión 486 C.A.N."

Me permito ratificar que los compuestos de la fórmula (I) y sus sales son compuestos de aceptación fisiológica que mostraron valiosas propiedades farmacológicas en estudios con modelos animales con lo cual se prueba que son compuestos alternativos para la reducción de la presión intraocular cuando se ensayaron en conejos a unas concentraciones de 10 a 100 micromolar. En este sentido, el examinador puede constatar que el intervalo de concentración para los compuestos de la presente invención es más reducido al compararse con el intervalo revelado en la anterioridad citada para los compuestos allí sugeridos.

En este sentido, se puede apreciar entonces una diferencia en cuanto al efecto técnico que le otorga una condición especial a los compuestos de la presente invención, toda vez que se logra una reducción en la presión intraocular con un intervalo más reducido de concentración para los compuestos de la presente solicitud. Esto significa que los compuestos de la solicitud son más efectivos para contrarrestar la presión ocular en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Es así que sí existe nivel inventivo en la presente invención pues el hecho de que los compuestos sean más efectivos para estas condiciones que los compuestos de la técnica anterior, no habría sido evidente para una persona versada en la materia, toda vez que una

diferencia como lo es el grupo alquilo y el nitrógeno "extra" en la estructura central, como así lo establece el examinador, le proporciona un efecto técnico en cuanto a una mejor acción para contrarrestar la presión ocular gracias a los compuestos con actividad mejorada, la cual se puede constatar mediante rangos reducidos dentro de las composiciones de la presente solicitud.

En este orden de ideas y contrario al argumento del examinador en cuanto a que "la *única diferencia con la solicitud en estudio es un nitrógeno sobre el anillo piridinil ... y lo que se observa es que se realizó una pequeña modificación sobre uno de los sustituyentes del compuesto específico con el fin de que se mantuviera su efecto farmacológico*", la sustitución del tipo alquílico que enseña la solicitud en estudio sobre el anillo heteroaromático de seis miembros, que no había sido ni sugerida ni enseñada por los documentos D1 y D2 y que según el examinador es una pequeña modificación, le confiere a los compuestos de esta invención un mejoramiento significativo en la reducción de la presión intraocular.

De otra parte en cuanto a que no se observa un efecto inesperado para los derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, es decir, un efecto farmacológico sorprendente o diferente y que no se observa la modificación a la regla técnica o el salto cuantitativo, me permito decir que sí se observa un efecto técnico como lo es la reducción de la presión intraocular mediante una cantidad reducida de compuesto empleado para dicho fin.

Adicionalmente, el examinador no debe determinar qué cantidad de nivel inventivo existe en la solicitud en estudio pues cuando manifiesta que no se observa un salto cuantitativo, está dando a entender que espera cuantificar el nivel inventivo, lo cual no es prudente al momento de juzgar dicho requerimiento de patentabilidad, pues la presente invención sí posee altura inventiva al proporcionar mejoras en cuestiones técnicas como la reducción en la presión ocular, la permeabilidad mejorada y un alto grado de biodisponibilidad de los compuestos de la invención, comparados con lo enseñado en la técnica así como se argumentó en mi memorial anterior donde se expuso que mediante la investigación se logró demostrar las mejoras en términos de la permeación del fármaco en el ojo entre el compuesto representativo de la invención y aquel más cercano de la técnica anterior.

Sobre este particular, de nuevo dirijo la atención del examinador al experimento comparativo del compuesto 1d de la presente solicitud ([3R, 4aR, 10aR]-1-metil-3β-{4-metil-1,3-pirimidin-2-il}tiometil-6-hidroxi-1,2,3,4,4aα,5,10,10aβ-octahidrobenzo[g]quinolina) con el compuesto de la técnica anterior (compuesto I(h) antes expuesto en D1). Los resultados expuestos en el Reporte Técnico "Corneal permeation of Dopaminergics 4" establece que es muy sorprendente que el compuesto preferido de la presente solicitud muestre una eficacia superior inesperada en cuanto a la permeabilidad sobre el compuesto más cercano de la técnica anterior.

104
104

En el experimento planeado bajo las mismas condiciones para los dos compuestos, fue inesperado que luego de tres horas la cantidad permeada del compuesto 1d de la presente solicitud en la cámara aceptora fuera de 5.5 microgramos, en tanto que para la sustancia F en la cámara aceptora no se detectara. Lo cual condujo a la conclusión que la sustancia E de acuerdo con la solicitud en estudio logra permear a través de las córneas de cerdo mientras que la sustancia F de acuerdo con la técnica anterior no lo realizó.

En este orden de ideas, una persona versada en la materia no habría llegado de manera evidente a los resultados expuestos en dicho Reporte Técnico, toda vez que no hay enseñanza o sugerencia alguna en los documentos D1 y D2 para realizar modificaciones tales como la alquilación sobre el anillo de pirimidina. En consecuencia, nuevamente me permito decir que sí existe nivel inventivo en la enseñanza de la invención en estudio puesto que las modificaciones realizadas en la estructura central de las benzo[g]quinolinas no habrían sido evidente para una persona versada en la materia.

Finalmente, en cuanto a la afirmación realizada por el examinador respecto a que *"no esta claro como una publicación de solicitud EP 0512952 de un compuesto específico se afirma que el compuesto $(-)-(3\beta, 4\alpha, 10a\beta)$ -1,2,3,4,4,4a,5,10,10a,-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-idroxi-benzo[g]quinolina, ... Lo que nos indica que el compuesto específico de la anterioridad es verdaderamente efectivo y que no se diferencia con los "múltiples" compuestos de que reclama la presente solicitud, y que en la presente solicitud probando un solo compuesto se extrapola el mismo efecto para todas las posibles combinaciones que puedan aparecer de acuerdo al significado dado para cada sustituyente."* Me permito manifestar que dicho compuesto sí se diferencia de los compuestos de la presente invención, contrario a lo manifestado por el examinador, toda vez que dicho compuesto no posee ni los dos nitrógenos ni el grupo alquilo en su anillo aromático enlazado al azufre cuya posición espacial también es diferente de la mostrada para las estructuras de la presente invención. Aún más, el solicitante en ningún momento está extrapolando los efectos del compuesto preferido de la invención a los otros compuestos cubiertos por la misma, sino que a través de una prueba sencilla y bien elaborada muestra como la realización preferida de la invención supera con creces al compuesto más próximo en estructura en cuanto a sus propiedades o efectos técnicos.

En resumen, la persona versada en la materia no llegaría de manera evidente a los novedosos derivados de benzo[g]quinolina de la presente solicitud si combinara las enseñanzas de D1 y D2, ya que en ninguno de dichos se enseña o sugiere un sustituyente alquil-pirimidina ni tampoco se sugiere que se puedan obtener resultados sorprendentes en cuanto a la actividad de compuestos con modificación alguna sobre el anillo heteroaromático.

105
105

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, solicito a ese despacho conceder el privilegio de patente toda vez que el mismo es novedoso y posee nivel inventivo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

106
106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.02-112478

Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/47

Concepto Técnico No.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1-Documentos estudiados:

- ☒Capítulo descriptivo, folios 05 a 15;
- ☒Capítulo reivindicatorio, folios 66 a 67;
- ☒1° examen de forma, folio 22;
- ☒No se reivindica prioridad.
- ☒2° examen de forma folio 30;
- ☒Solicitud del examen de patentabilidad, folios 32 y 33;
- ☒Examen de patentabilidad, folios 36 a 54;
- ☒Respuesta técnica al examen de patentabilidad 55 a 66.
- ☒Nuevo examen de patentabilidad, folios 76 a 93;
- ☒Respuesta técnica al 2° examen de patentabilidad, folios 96 a 105.

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS DE BENZO [g]QUINOLINA"

El objeto de la solicitud es los compuestos derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol, las composiciones que los comprenden.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K31/47.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al

107
108

público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9801444	Benzo[g]quiniline derivatives	15-ene-1998
D2	EP0512952	Octahydrobenzo(g)chinolin	11-nov-1992

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

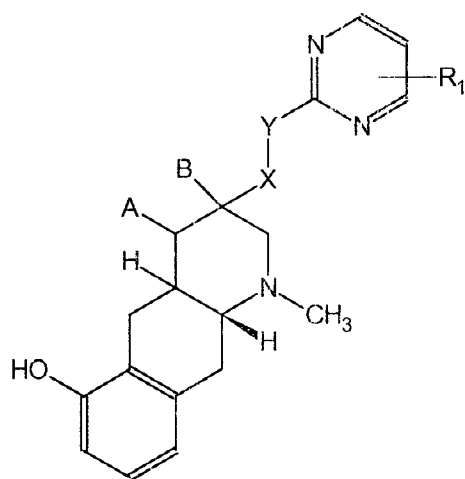
En cumplimiento de este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

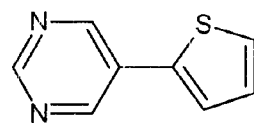
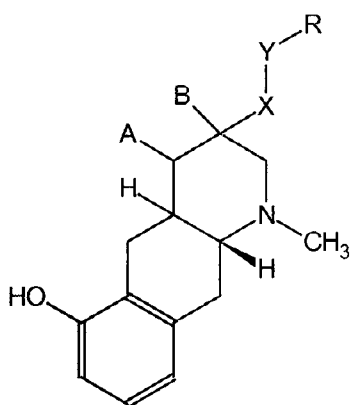
El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de

presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

La solicitud en estudio se refiere a derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol de formula (I).



-D1 describe derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, especialmente el compuesto



Donde X es -CH₂- ; Y es O, S ; R es la estructura (h)

y en la respuesta técnica de manera errada se asegura que son "totalmente novedosa" cuando a toda luz la única diferencia que existe ente esta anterioridad en la solicitud en estudio es que el sustituyente pirimidina tiene a su vez un sustituyente tienilo, en vez de un sustituyente alquilo como la solicitud en estudio, o sea, la única diferencia es en un sustituyente de un sustituyente de la estructura farmacoforica 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol. Y en la descripción no esta establecido que mediante una modificación, en cualquier parte del sustituye pirimidina, es que se obtiene un efecto diferente, el cual tampoco aparece sustentado en la descripción original; porque que realmente

poseen el mismo efecto farmacológico, o sea, se hace modificaciones triviales para que se conserve los efectos farmacológicos conocidos, de tal manera que conserve el efecto esperado, porque ya es conocido en el arte previo. En este orden de ideas obsérvese el folio 49, renglones 10 a 14 las concentraciones en que es efectivo 0.1 a 100µm, y en la solicitud en estudio es de 10 a 100µm, sin modificar el efecto farmacológico conocido para el tratamiento del glaucoma, que es la materia que se reclama como nueva e inventiva en la solicitud en estudio.

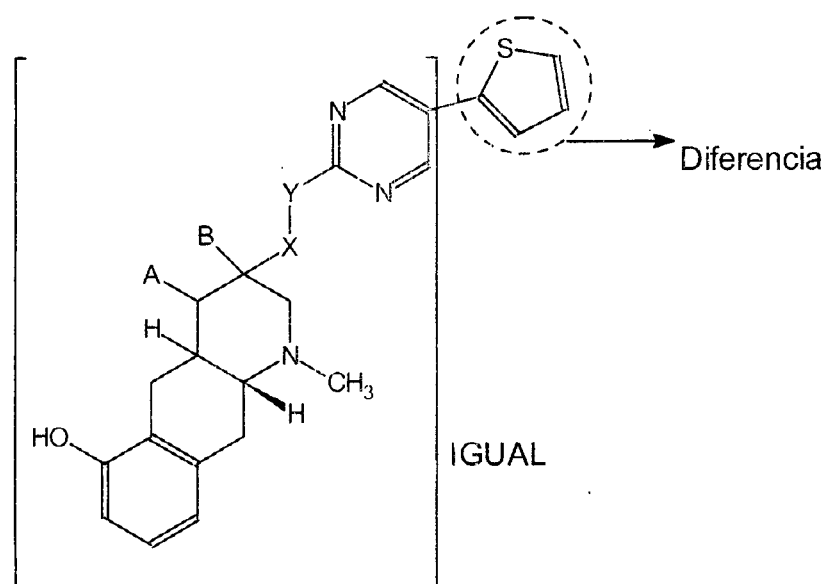
-Ahora pasando al proceso reclamado como nuevo en la reivindicación 4 que consiste en convertir el grupo $--OR^3$ en un hidroxilo, donde se sabe mediante la propia descripción de la solicitud en estudio que este proceso no es nuevo ya que se dice folio 7, renglones 5 a 8, "la reacción se puede efectuar mediante los métodos conocidos, por ejemplo utilizando ácido bromihídrico o tribromuro de boro" y lo mismo se afirma en la anterioridad D1, folio 45, tres últimos párrafos, es exactamente el mismo proceso, e igualmente se afirma que es un método conocido, en el folio 7 de la presente solicitud.

Por su parte D2 lo enseña de manera explícita en el diagrama de reacción folio 52, lo cual indica claramente que se reclama un proceso ampliamente conocido, que no es la primera vez que se va a hacer la hidrólisis de un eter, para convertirlo en un hidroxilo de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, lo que está claramente establecido es que la presente solicitud reclama el proceso ampliamente conocido en el estado de la técnica, tal como se afirma en la descripción de la presente solicitud, pag.3, renglones 5 a 18; y en la anterioridad está expuesto dicho proceso en las páginas 3 a 6, por lo tanto no se observa la novedad del proceso reclamado.

Evaluación del Nivel Inventivo:

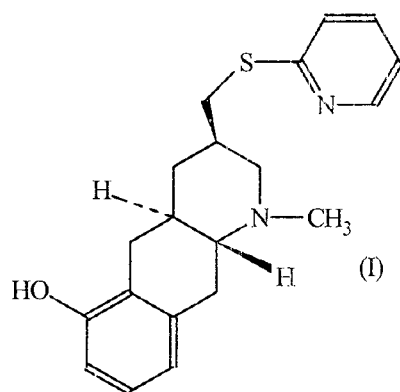
El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*

-D1 describe derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol especialmente cuando sobre el sustituyente pirimidina está el grupo tienilo:



y los procesos de obtención y teniendo especial atención en las concentraciones en la que es efectivo, vemos que en la anterioridad se requieren de cantidades del orden de 0.1 a 10 μ m para ser efectivo, que comparado con lo descrito en la presente solicitud en primer lugar no se observa el efecto inesperado, que podría ser que con el sustituyente que es diferente tiene otro efecto farmacológico, por ejemplo sobre otros receptores, porque si se argumenta que se debe ajustar las concentraciones, eso es un trabajo que se debe realizar universalmente para cualquier sustancia química que tenga propiedades farmacológicas y se requiera aplicar en cualquier forma de presentación medicamentosa. Al no observar el aporte al acervo tecnológico, ni el salto cuantitativo a la regla técnica, esta oficina considera que la presente solicitud no posee nivel inventivo.

-D2-describe un compuesto específico (3 β ,4 α , 10 α β)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]chinolina de fórmula:

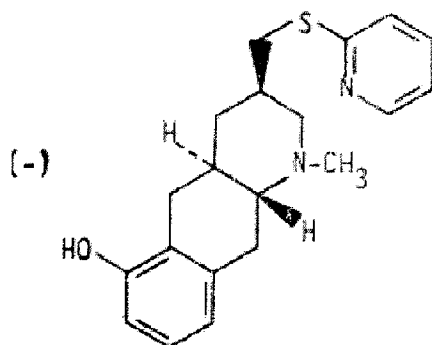


La única diferencia con la solicitud en estudio es un nitrógenos sobre el anillo piridinil el cual es un sustituyente de la estructura principal 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolin-6-ol, además la anterioridad es un compuesto específico, mientras (la anterioridad es) una fórmula general, y lo que se

1?

observa es que se realizo una pequeña modificación sobre uno de los
 sustituyentes del compuesto específico con el fin de que se mantuviera su efecto
 farmacológico, y sin apartase de las enseñanzas de la anterioridad, todo con el fin
 de obtener compuestos análogos que garanticen el efecto conocido de los
 derivados 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, entonces se
 observa claramente que no se aparta del espíritu inventivo de la anterioridad y
 que tampoco se observa el salto tecnológico o el efecto inesperado que se
 obtiene por ese nitrógeno de diferencia sobre el sustituyente piridinil. Por lo tanto
 se considera que la solicitud en estudio no posee el proceso creativo, para
 obtener resultados inesperados, que no se deduzcan del estado de la técnica en
 forma evidente, para un técnico con conocimientos medios en la materia, porque
 la anterioridad comprende las características esenciales de la invención en
 estudio, que los derivados analogos nitrogenados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-
 octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol con las mismas aplicaciones como agentes
 glaucoma.

Y respecto a la tabla comparativa ~~no~~ ^{que la} esta claro ~~como una~~ publicación de solicitud
 EP 0512952 ^{q' con here} ~~de un~~ compuesto específico / se afirma que ^{dicho compuesto} el compuesto (-)-
 (3 β ,4 α ,10 α)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6-
 idroxi-benzo[g]quinolina,



Für die Behandlung des Glaukoms werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise in ca.
 0,002 bis ca. 0,02 %-igen ophthalmologischen Lösungen ins Auge topisch appliziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungs-
 gemässe Verbindung zusammen mit zumindest einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel ent-
 halten. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

For the treatment of glaucoma, the compounds according to the
 invention are preferably applied topically to the eye in ca. 0.002 to
 ca. 0.02 % ophthalmological solutions.

"Es chi xa trat/ de glaucoma
 en aplicaci6n topica en ojo en
 intervalos de 0,002 - 0,02 % en
 sol. Olfarmacologicas

H3
112

Lo que nos indica que el compuesto **especifico** de la anterioridad es verdaderamente efectivo y que no se diferencia con la “**multiplicidad**” de compuestos de que reclama la presente solicitud, y por demás, en la presente solicitud no aparece probando uno solo de los compuestos y se extrapola especulativamente que todos los compuestos probables, de acuerdo a las posibles combinaciones que puedan aparecer de acuerdo al significado dado para cada sustituyente, tiene el mismo efecto y aún así no poseen un efecto farmacológico diferente al conocido en el estado de la técnica, o sea, no poseen un salto cualitativo en la regla técnica, tampoco se observa que haya superado dificultades técnicas reales, entonces se puede ver que los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, no entrañan un efecto inesperado para los derivados de 1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6-ol, que demuestre un efecto farmacológico sorprendente o diferente, tampoco se ve la modificación a la regla técnica o el salto cuantitativo, o el enriquecimiento al acervo tecnológico, por lo cual esta oficina considera que la presente solicitud no cumple con lo exigido en el Art-18 de la Decisión 486 C.A.N.

Como consecuencia de todo lo anteriormente expuesto, la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad, por lo tanto se recomienda **negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 5, folios 66 a 67.

Bogotá, D. C., 31 de octubre de 2007

CONCEPTO TÉCNICO		EXAMINADOR TÉCNICO
No. 2192 .	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Código No.202012