

02-104490

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR, URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

154
154

2504/P

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

Re: Expediente No. 02.104.490
Solicitud de patente a nombre de
Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-104490-00012-0000

Fecha: 2007-10-18 16:09:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAALQUE Folios: 18

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc**, domiciliada en Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6924 notificado por fijación en lista el 8 de junio de 2007, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 13 reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

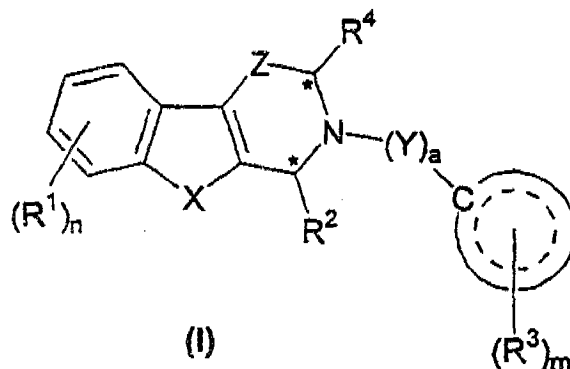
1.1 Se canceló la antigua reivindicación 8 que reclamaba materia muy similar a la contemplada en la reivindicación 7.

1.2 Se re-enumeraron las antiguas reivindicaciones 9 a 14 como las nuevas reivindicaciones 8 a 13.

1.3 Las antiguas reivindicaciones 10 a 14 se redactaron en términos del compuesto de la fórmula (I).

1.4 La reivindicación 1, donde se introdujo la especificación para los sustituyentes arilo, heteroarilo y heteroarilcarbonilo de acuerdo con lo revelado en las páginas 16 a 22 de la memoria descriptiva, queda de la siguiente manera:

1.- Un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R^1 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo de C^1-C^8 , alcoxi de C^1-C^8 , $-NH_2$, $-NHR^A$, $-N(R^A)_2$, $-O-R^A$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^A$, $-C(O)N(R^A)_2$, $-NC(O)-R^A$, $-SO_2NHR^A$, $-SO_2N(R^A)_2$, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), aralquilo de C_1-C_8 , (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno; hidroxilo, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alcoxycarbonilo de C_1-C_8 , carboxi-alquilo de C_1-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, acetilamino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alcoxi de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilo-alquilo de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilamino, carboxi-alquilcarbonilamino de C_1-C_8 , hidroxilo-alquilamino de C_1-C_8 , NHR^A , $N(R^A)_2$ y heterocicloalquilo-alcoxi de C_1-C_8 ; n es un entero de 0 a 4; X se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^D ; en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, $-OR^A$, alquilo de C_1-C_8 (en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, carboxi, amino, alquilamino de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)amino, alcoxycarbonilo de C_1-C_8 , heteroarilo o heterocicloalquilo), heteroarilo y heteroarilcarbonilo (en donde el heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con fenilo o con fenilo sustituido, en donde los sustituyentes fenilo son uno a tres R^B); R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_5-C_{10} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^C), arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^C se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$; Z se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $CHOH$ y $C(O)$; siempre que cuando Z es $CHOH$ o $C(O)$, entonces X es NH ; R^A se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alquilcarbonilo de C_1-C_6 , alcoxycarbonilo de C_1-C_6 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoalcoxycarbonilo, di(alquilo de C_1-C_8)aminoalquilamino carbonilo de C_1-C_8 y $-COR^F$; en donde R^F se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , NH_2 , NHR^A , NR^{A2} , -alquilo de $C_1-C_8-NH_2$, -alquilo de $C_1-C_8-NHR^A$, alquilo de $C_1-C_8-NR^{A2}$ y NH -alquilo de $C_1-C_8-NR^A$; a es un entero de 0 a 1; Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)-NH$ y SO_2 ;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; m es un entero de 0 a 2; R^3 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), fenilsulfonilo, naftilo, aralquilo de C_1-C^8 , heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$; siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde arilo significa un grupo aromático tal como fenilo, naftilo y similares;

heteroarilo significa un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros estables que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O ó S y cualquier sistema de anillo aromático bicíclico de nueve a diez miembros que contiene átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O ó S;

El término "heterocicloalquilo" representa una estructura de anillo monocíclica de tres a ocho miembros, saturada o parcialmente insaturada, estable, que contiene átomos de carbono y uno a cuatro, preferiblemente uno a dos, heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; y cualquier sistema de anillo bicíclico de nueve a diez miembros, saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, estable que contiene átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O ó S.

1.5 La antigua reivindicación 9, se redactó de tal manera que se entienda que el proceso se caracteriza por la etapa de mezclado.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que el nuevo capítulo reivindicatorio no amplía de ninguna manera la materia objeto de la invención y se encuentra debidamente sustentado por la descripción.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-75,116 del 17 de septiembre de 2007 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud

Sobre este particular, me permito manifestar que con la inclusión de los significados para los términos arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo dentro de la reivindicación 1 modificada, queda cabalmente superada la objeción de claridad.

De otra parte, en cuanto al término heteroarilcarbonilo, es pertinente señalar que dicha expresión resulta ser clara toda vez que ya se definió el término heteroarilo y a partir de la descripción se puede entender que carbonilo hace referencia al grupo C=O. Por lo tanto, no se cree necesario realizar una aclaración adicional.

3. Excepciones de patentabilidad

En cuanto a esta objeción me permito decir que el capítulo reivindicatorio ahora modificado no hace alusión a métodos terapéuticos y por ende queda cabalmente superada dicha objeción.

4. Novedad

El examinador en el oficio No. 6924, establece que: "...los compuestos (X), (XI) que se encuentran en los esquemas de reacción, lo que demuestra contundentemente que los compuestos de la fórmula Markush de la solicitud en estudio, son una generalización especulativa de la anterioridad, por lo cual no se observa novedad en la presente solicitud."

"Por su parte el documento D2, es específico para el derivado de carbolina de fórmula:

3

Esta anterioridad describe derivados de carbolina, que caen dentro de la materia reclamada como nueva en la solicitud en estudio, por lo cual solo se considera que la solicitud en estudio es una generalización especulativa de la anterioridad, ya que además se le atribuye a derivados 2-aril-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-c]piridina.... la misma actividad que a los derivados carbolina, sin estar sustentado realmente el efecto para todos esos derivados diferentes de carbolina."

Sobre estas afirmaciones me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre los capítulos reivindicatorios en discusión.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

- Los
- 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; y
 - 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.
- 4

Ahora bien, el requisito de novedad adquiere un especial status en determinados campos técnicos como es el caso de las invenciones de selección. Para este tipo de invenciones el "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países desarrollados de la Comunidad Andina", señala en su numeral 9.4.1., página 67 que "una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión, pero un elemento específico sí destruye la novedad de una reivindicación general que lo incluye".

Adicionalmente, este Manual se pronuncia respecto a las fórmulas Markush afirmando en su ejemplo número 4, página 73, que: "Descripción implícita de compuestos individuales a partir de una fórmula general

El estado de la técnica define una serie de compuestos por una fórmula general que tiene varios sustituyentes variables.

El solicitante reivindica un compuesto específico que es una de las posibles combinaciones de la fórmula general.

¿En qué circunstancias se considera a este compuesto nuevo?

En el estado de la técnica se describe la fórmula general (I) con muchas líneas de sustituyentes diferentes a elegir.

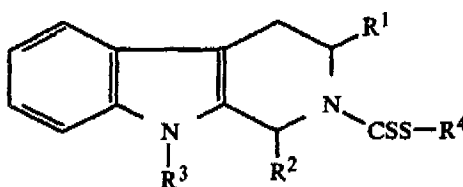
*Elegir una sola alternativa de una lista de alternativas para un sustituyente no confiere novedad de selección. **La selección será novedosa si está hecha a partir de al menos dos listas de al menos dos líneas de sustituyentes diferentes.***" (Resaltado fuera de texto).

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 la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, y adicionalmente que se evidenciara que la selección de compuestos objetada por el examinador se describe de forma concreta dentro de lo revelado por los documentos citados, lo cual no sucede.

Teniendo esto en mente y además sabiendo que la presente invención se refiere a derivados de β -carbolina novedosos, útiles como inhibidores de fosfodiesterasa. Me permito exponer las razones técnicas que demuestran la novedad de los compuestos de la presente invención sobre lo revelado en los documentos D1 y D2 citados por el examinador.

4.1 Novedad de la presente invención sobre las enseñanzas del documento US4,628,057.

Esta anterioridad revela derivados beta-carbolina de la fórmula



En donde R1 es carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, entre otros, como se ilustra en la columna 1 líneas 15 a 20 de la descripción de dicho documento. El examinador puede constatar que el grupo R1 para la fórmula de D1, corresponde al sustituyente R4 de la fórmula de la solicitud en estudio.

150
199

Al realizar una comparación de elemento por elemento entre lo revelado en D1 y la solicitud en cuestión, para esta posición específica de la estructura, se puede constatar que existen diferencias notorias.

Es así que la presente invención enseña que R4 puede ser hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono-alcoxycarbonilo, di alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono-alquilaminocarbonil y $-COR^F$ y este R^F se seleccionada de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y NH_2 , entre otros. En contraste, D1 señala que R1 para la misma posición es carboxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, [N,N-di8alquilo inferior)amino]alquilo inferior o un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno.

Como se puede observar existen sustituyentes que no son revelados en D1, tal como hidrógeno e hidroxilo entre otros. Este simple hecho, resulta ser contundente para demostrar que sí existe el concepto de novedad en la presente invención para los compuestos de la fórmula (I).

Es más, la fórmula del documento D1 no revela sustituyentes sobre el anillo aromático de seis miembros de la estructura de la carbolina, en contraste la presente invención enseña que esta estructura posee sustituyentes $(R^1)_n$ diferentes a hidrógeno para las cuatro posibles sustituciones sobre el anillo bencénico de la estructura principal.

De otra parte, existen aún más diferencias debido a que en la presente solicitud se revelan compuestos donde el sustituyente Z sobre el heterocíclico de nitrógeno, es diferente al grupo $-CH_2-$, característica que no es revelada en D1.

Así las cosas, me permito decir que la presente invención sí tiene novedad en cuanto a los compuestos de beta-carbolina sobre los revelados en D1, toda vez que la fórmula de la solicitud en cuestión comprende compuestos novedosos que no habían sido revelados en D1. Eén este sentido, se dirige la atención del examinador a los sustituyentes R^1 , Z, Y y R^3 de la fórmula de la invención en estudio que revelan sustituyentes diferentes sobre aquellos revelados en D1.

4.2 Novedad de la presente invención sobre las enseñanzas del documento synthesis and biological activity of 3-R-1,2,3,4-tetrahytdro- and β -carboline derivatives (D2).

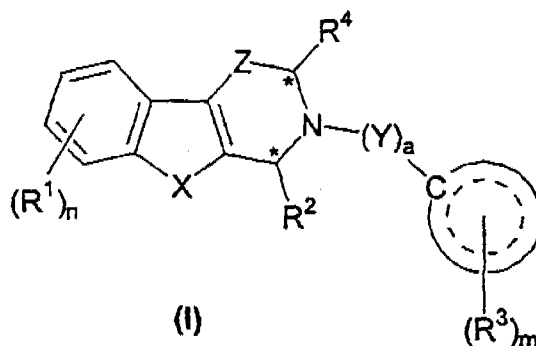
Este documento enseña derivados de beta-carbolina en donde el anillo bencénico al igual que en D1 no se encuentra sustituido. Aún más, el sustituyente R revelado en D2 puede ser hidrógeno para los compuestos Ia, IIa, IIIa-r, ó CH_3 , ó C_2H_5 , iso propilo o terc-butilo, que son sustituyentes totalmente diferentes a los revelados para el radical R4 de la presente invención.

De otra parte, en cuanto a los intermediarios y el proceso de obtención de los compuestos novedosos de la invención, dirijo la atención del examinador a lo revelado en el artículo citado, donde se muestra que se obtienen intermediarios de tipo epóxido que en presencia de una amina se convierten en compuestos

6

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R^1 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo de C^1-C^8 , alcoxi de C^1-C^8 , $-NH_2$, $-NHR^A$, $-N(R^A)_2$, $-OR^A$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^A$, $-C(O)N(R^A)_2$, $-NC(O)-R^A$, $-SO_2NHR^A$, $-SO_2N(R^A)_2$, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), aralquilo de C_1-C_8 , (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno; hidroxilo, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , carboxi-alquilo de C_1-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, acetilamino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alcoxi de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilo-alquilo de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilamino, carboxi-alquilcarbonilamino de C_1-C_8 , hidroxilo-alquilamino de C_1-C_8 , NHR^A , $N(R^A)_2$ y heterocicloalquilo-alcoxi de C_1-C_8 ; n es un entero de 0 a 4; X se selecciona del grupo que consiste de O , S y NR^D ; en donde R^D se

selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, $-OR^A$, alquilo de C_1-C_8 (en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, carboxi, amino, alquilamino de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)amino, alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , heteroarilo o heterocicloalquilo), heteroarilo y heteroarilcarbonilo (en donde el heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con fenilo o con fenilo sustituido, en donde los sustituyentes fenilo son uno a tres R^B); R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_5-C_{10} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^C), arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^C se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$; Z se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $CHOH$ y $C(O)$; siempre que cuando Z es $CHOH$ o $C(O)$, entonces X es NH ; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, carboxi, alquilcarbonilo de C_1-C_6 , alcóxicarbonilo de C_1-C_6 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoalcóxicarbonilo, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alquilamino carbonilo de C_1-C_8 y $-COR^F$; en donde R^F se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , NH_2 , NHR^A , NR^{A2} , -alquilo de $C_1-C_8-NH_2$, -alquilo de $C_1-C_8-NHR^A$, alquilo de $C_1-C_8-NR^{A2}$ y NH -alquilo de $C_1-C_8-NR^{A2}$; a es un entero de 0 a 1; Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)-NH$ y SO_2 ;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; m es un entero de 0 a 2; R^3 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_8 , alcoxido de C_1-C_8 , trifluorometilo,

trifluorometoxi, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), fenilsulfonilo, naftilo, aralquilo de C_1-C^8 , heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$; siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde arilo significa un grupo aromático tal como fenilo, naftilo y similares;

heteroarilo significa un sistema de anillo aromático de cinco a seis-miembros estables que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O ó S y cualquier sistema de anillo aromático bicíclico de nueve a diez miembros que contiene átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O ó S;

El término "heterocicloalquilo" representa una estructura de anillo monocíclica de tres a ocho miembros, saturada o parcialmente insaturada, estable, que contiene átomos de carbono y uno a cuatro, preferiblemente uno a dos, heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; y cualquier sistema de anillo bicíclico de nueve a diez miembros, saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, estable que contiene átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O ó S

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 0; X se selecciona de S o NRD, en donde

R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno-alquilo de C_1 - C_6 , di(alquilo de C_1 - C_4)amino-alquilo de C_1 - C_6 , heteroarilo, heteroarilo-alquilo de C_1 - C_4 , heterocicloalquilo-alquilo de C_1 - C_4 , carboxi-alquilo de C_1 - C_4 , alcoxycarbonilo de C_1 - C_4 -alquilo de C_1 - C_4 y heteroarilcarbonilo; en donde el heteroarilo es opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes en el fenilo son uno o dos independientemente seleccionado de R^B ; en donde cada R^B es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino y di(alquilo de C_1 - C_4)amino; R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo 3-4(difluoro)metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobencorulo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, piridilo, fenilo y fenilo sustituido; en donde los sustituyentes fenilo son uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , trifluorometilo, ciano, nitro, alcoxycarbonilo de C_1 - C_4 , di(alquilo de C_1 - C_4)amino o di(alquilo de C_1 - C_4)amino-alcoxi de C_1 - C_4 ; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, alcoxycarbonilo de C_1 - C_4 , di(alquilo de C_1 - C_4)amino-alcoxycarbonilo de C_1 - C_4 y di(alquilo de C_1 - C_4)amino-alquilaminocarbonilo de C_1 - C_4 ; Y se selecciona del grupo que consiste de $C(O)$, SO_2 y CH_2 ;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo y heteroarilo; R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , trifluorometilo, aralquilo de C_1 - C_4 , pirazinilo, piridilo, piridilo halógeno sustituido, imidazolilo dimetilo- sustituido, fenilo, fenilsulfonilo y fenilo

sustituido; en donde los sustituyentes en el fenilo son uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo, triflurometoxi, nitro, amino, acetilamino, alquilsulfonilo de C₁-C₄, carboxi-alquilcarbonilamino de C₁-C₄, hidroxialquilamino de C₁-C₄, di(alquilo de C₁-C₄)amino-alcoxi de C₁-C₄, di(alquilo de C₁-C₄)aminoacetilamino o heterocicloalquilo-alcoxi de C₁-C₄; siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 caracterizado además porque X se selecciona de S o NR^D, en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, di(metilo)amino-n-propilo, di(etilo)aminoetilo, di(etilo)amino-n-butilo, N-pirrolidiniletilo, N-morfolidiniletilo, 2-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 5-(4-metilfenilo)-2-pirimidinilko, carboximetilo, carboxietilo, 4-cloro-n-butilo, 2-(5-(3-trifluorometilfenilo)furilo)carbonilko, 2-(5-(3-nitrofenilko)furilo)carbonilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo y 2-benzoxazolilo; R² se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 3,4-metilenodioixifenilo, 3,4-(difluoro)metilenoendioixifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]dioxin-6-ilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilo-4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-(dimetilamino)fenilo y 4-(N-(3-dimetilamino)-n-propoxi)fenilo; R⁴ se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, carboxi, dimetilaminoetoxicarbonilo, dimetilaminoetilaminocarbonilo y metoxicarbonilo;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo, 2-pirimidinilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzorurilo, 2-tienilo, 2-benzotienilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-tiazolilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 3-(1,2,5-tiazolilo), 4-isoxazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo; R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de cloro, bormo, metilo, n-propilo, t-butilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, fenilo, bencilo, fenilsulfonilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 5-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitro-4-clorofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metisulfonilfenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-(3-carboxi-n-prpilo)carboniaminofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-(4-hidroxi-n-butilo)aminofenilo, 2-(dimetilamino)acetilaminofenilko, 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo, 4-pirazinilo, 2,3-dimetil-3H-imidazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo; siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3,

caracterizado además porque X es NR^D en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, N-morfoliniletilo, carboxietilo, carboximetilo, di(etilo)aminoetilo, N-pirrolidiniletilo y 5-(4-metilfenilo)-2-pirimidinilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y 2,3-dihidrobenzo-[1-4]-dioxin-6-ilo; R^4 es hidrógeno; Y se selecciona del grupo que consiste de C(O) y CH_2 ;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo, 2-pirimidinilo, 2-furilo, 2-benzofurilo, 2-tienilo, 2-benzotienilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 2-piridilo; m es un entero de 0 a 1; R^3 se selecciona del grupo que consiste de bromo, t-butilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2-nitro-4-clorofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenilo, 4-(3-carboxi-n-propil)carbonilaminofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-(4-hidroxi-n-butil)aminofenilo, 2-2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 4-pirazinilo 2-piridilo y 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-ilo; siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es 1; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque X es NR^D en donde R^D se selecciona del grupo

que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetil, N-morfoliniletilo, carboximetilo y N-pirrolidiniletilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo y 2,3-dihidrobenzofurilo; Z se selecciona del grupo que consiste de CH_2 y $C(O)$; siempre que cuando Z es $C(O)$, entonces X es NH; Y es $C(O)$;



se selecciona del grupo que consiste de 2-pirimidinilo, 2-furilo, 2-benzorurilo, 2-benzoxazolilo, 2-tiazolilo y 2 piridilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste de t-butilo, metoxi, nitro, fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenil-2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 2-piridilo y 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-ilo; siempre que cuando



es 2-furilo, entonces m es 1; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-fenil-2-furil)carbonil]2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-fenil-(2-piridil)-2-pirimidinil]-9-di(metil)aminoetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirimidinil]-1,2,3,9-tetrahidro-4-oxo-4H- β -carbolina; 1-

170
170

(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(4-metilfenil)-2-pirimidinil)-1,2,3,9-tetrahidro-4-oxo-4H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(4-metoxifenil)-2-pirimidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-4H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-(4-fenil-2-tiazolil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 2-[2,3']Bipiridinil-6'-il-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-[5-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-2,3,2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

8.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica caracterizado porque el compuesto de la reivindicación 1 se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9.- Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar disfunción sexual en un sujeto que necesita el mismo, caracterizado porque el compuesto se encuentra en una cantidad terapéuticamente efectiva.

10.- El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9 para tratar disfunción sexual eréctil masculina, caracterizado porque el compuesto posee la estructura definida en la reivindicación 1.

178

11.- El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, para tratar una disfunción sexual que se selecciona del grupo que consiste de disfunción sexual masculina, disfunción eréctil masculina, impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción de excitación sexual femenina y disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris, caracterizado porque el compuesto posee la estructura definida en la reivindicación 1.

12.- Un compuesto de la fórmula (I) para incrementar la concentración de GMPc en tejido del pene en un sujeto, caracterizado porque el compuesto está presente en una cantidad efectiva.

13.- Un compuesto para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de disfunción eréctil masculina (ED), impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción de excitación sexual femenina, disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris, trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos oclusivos arteriales, trombosis, estenosis de reposo coronario, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

172
172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202012
Bogotá, D.C., 28 de mayo de 2009

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

ASUNTO	Radicación	02-104490
Trámite	002	
Evento	001	
Actuación	430	
Oficio	6531	

Patente de Invención ☒

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap.I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US01/14357
Fecha de Presentación Internal. 03-may-2001

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 le comunica:

Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 22 a 98	Como se radicó inicialmente.
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios 99 a 109 Folios 162 a 171.	Como se radicó inicialmente. Modificaciones realizadas en la fase nacional.
<u>Prioridad:</u>	Folio1: US 60/204.667, 17-may-2000	

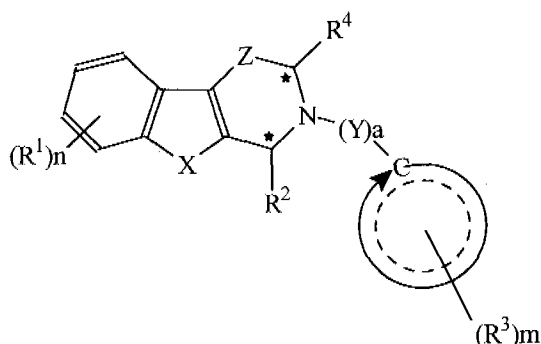
Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento nuevamente en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

§ Objeto de la invención:

El título de la invención "DERIVADOS β -CARBOLINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTEARASA".

173
173

Tiene como objeto los compuestos derivados de 2-aril-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 2-aril-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-c]piridina; 2-aril-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridina.



- Reivindicaciones 1-6 y 9-12: Un compuesto de la fórmula (I).
- Reivindicación 7: Una composición farmacéutica.
- Reivindicación 13: Reclama cualquier compuesto por un efecto deseado.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/437; A61K31/4365.

§ Claridad de la solicitud: (artículo 30 D. 486 de la C.A.N.)

El interesado rehúsa a corregir apropiadamente el capítulo reivindicatorio, toda vez que el capítulo reivindicatorio viene con más defectos que el originalmente presentado a saber:

- La reivindicación 1 y sus dependientes no son claras ya que definen los sustituyentes con términos como "arilo", "heteroarilo", "heteroarilcarbonilo", "heterocicloalquilo", naftilo y "similares". Esas no son definiciones de sustituyentes son denominaciones genéricas ambiguas y especulativas, porque no son equivalentes a ninguna estructura química inequívoca; cuando lo correcto es definir los sutituyentes de manera técnica, o sea, que determine de manera inequívoca estructuras químicas, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- En la reivindicación 1 únicamente se definió el término "heterocicloalquilo", pero se dejo de manera indefinida el resto de los significados objetados para los sustituyentes.
- Se le indicó que es especulativo porque no son extrapolaciones estrechamente relacionadas con lo que se describió; las reivindicaciones deberían presentar una generalización razonable de los ejemplos dados en la parte descriptiva. Las

174
174

características técnicas establecidas en la descripción-ejemplos como características esenciales de la invención descrita, deben ser las mismas que las utilizadas para definir la invención en las reivindicaciones. El motivo de ello es que el problema a resolver deberá ser resuelto por todo el alcance de la materia reivindicada (cada compuesto que cae dentro de su alcance) y no únicamente por los compuestos individuales sometidos a ensayo, especialmente dado que el problema a considerarse es la provisión de compuestos que actúan sobre un mismo sistema biológico (es decir, sobre un sistema que depende de parámetros muy variados). Si este no fuera el caso, una invención podría ser arbitrariamente ampliada en cualquier medida sin ninguna consideración de si los compuestos realmente resuelven el problema en el que se basa la invención.

-Las reivindicaciones 9 a 12 reclaman los compuestos de fórmula (I) ya reclamados en las reivindicaciones precedentes, sin ninguna característica técnica particular, sino que se pretende caracterizar por el método terapéutico en que se usan, lo cual no es aceptado en las reivindicaciones, esos uso o métodos terapéuticos no son característica técnicas de un compuesto.

-La reivindicación 13 introduce materia porque reclama cualquier compuesto que tenga los efectos deseados tales como disfunción eréctil masculina, impotencia,... y se reclama de manera ilimitada.

§ Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486 y art. 22 Tratado PCT)

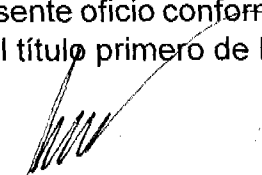
-No se acepta el capítulo reivindicatorio porque se introduce materia en la reivindicación 13.

-Además las disclaimer que se realicen al capítulo reivindicatorio deben haber venido de la misma manera en el capítulo descriptivo original, de lo contrario esa disclaimer no esta enteramente sustentada en la descripción y se considera introducción de materia.

Por lo tanto se reitera lo dicho en el primer examen de patentabilidad folios 143-151.

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 60 días 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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha