

CASTELLANOS & CO.
ABOGADOS
 Calle 94 A No. 7 A - 09
 Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-112805- -00007-0000

Fecha: 2007-10-23 14:23:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act. 538 PETICION Folios: 13

Ref.: Expediente No. **03.112.805**

Solicitud de Patente de Invención para: **NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS QUE
 COMPRENDEN UN ANILLO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO FARMACEUTICO
 DE LOS MISMOS**

Solicitante: KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. **8936** notificado por fijación en lista el **27 de Julio de 2007** correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

1. Claridad

Argumenta el señor examinador que las reivindicaciones 1 y 6 la caracterización de los sustituyentes de la molécula que corresponden a las estructuras de las fórmulas (I') y (I) se encuentran muy amplias

Con el fin de superar la objeción por claridad, presento nuevo capítulo reivindicatorio donde se han realizado las siguientes modificaciones:

En la definición del radical R₂ de la reivindicación 1 se han eliminado los términos alquilo, arilo, aromático, heterociclo, etc con el fin de hacer mas clara dicha reivindicación.

Igualmente, la definición de R₂₀ ha sido modificada de tal forma que el término opcionalmente ha sido eliminado.

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

En la reivindicación 2 el radical R₂ se ha limitado aún más. En dicha reivindicación se han eliminado términos como alquilo, arilo, aromático, heterociclo, con el fin de limitar el compuesto de fórmula (I).

En la reivindicación 1 la expresión opcionalmente no es clara y no delimita la materia a proteger.

Con el fin de superar esta objeción, la expresión opcionalmente en la reivindicación 1 ha sido eliminada.

La reivindicación 2 no es independiente porque su estructura es una variación mencionada en la reivindicación 1.

Sobre este punto expreso mi total desacuerdo toda vez que los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2 presentan la misma estructura química y actividad farmacológica.

En las reivindicaciones 1 a 7 no se especifica clase, posición y número de saturaciones, ramificaciones y/o sustituciones.

Sobre este punto expreso mi total desacuerdo por las razones que expongo a continuación ya que en todo el capítulo reivindicatorio se especifican claramente los sustituyentes con su número de saturaciones, ramificaciones y sustituciones:

- Por ejemplo, el radical R₁ de la reivindicación 1 se especifica que es un átomo de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.
- En el radical R₂ se especifica que es alqueno C₂₋₆
- En el radical R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Igualmente sucede en la reivindicación 2 y a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio donde los sustituyentes se encuentran claramente definidos

2. Nivel Inventivo

Según su Despacho, el estado de la técnica más cercano corresponde al documento D1 porque divulga compuestos que proviene de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con actividad hipoglucemiante, hipolipidémica lo que la solicitud de igual manera reivindica.

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Con el fin de superar la objeción por nivel inventivo me permito presentar los siguientes argumentos que evidencian el nivel inventivo de los compuestos acá reivindicados.

En primer lugar, el compuesto de la presente solicitud es completamente diferente al compuesto del documento D1 en cuanto al sustituyente R₂. Así, mientras en D1 se observan varias alternativas para el sustituyente R₂, ninguno de ellos presenta un doble o triple enlace a diferencia del compuesto de la presente invención.

En D1, la mayoría de los sustituyentes de R₂ contienen arilo y específicamente describen ejemplos que presentan un anillo aromático correspondiente a R₂. Es importante anotar en este punto que las propiedades químicas así como la actividad farmacológica de los compuestos varían dependiendo de la presencia de un anillo aromático.

Ahora bien, con el fin de confirmar la elevada actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención presento el siguiente ejemplo:

La disminución del nivel de glucosa y la disminución de triglicéridos del compuesto del ejemplo 6 de la presente solicitud y el compuesto del ejemplo 1 de D1 se evaluó de la misma forma que se hizo en el ejemplo experimental de la presente solicitud excepto que la dosis utilizada fue 3 m/kg. En el ejemplo 6 de la presente solicitud el sustituyente R₂ corresponde a $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ y presenta un doble enlace mientras que en el ejemplo 1 de D1 el sustituyente R₂ corresponde a $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ y presenta un anillo de benceno en vez de un doble enlace. Como resultado de esta modificación, el compuesto del ejemplo 1 en D1 mostró una disminución en el nivel de glucosa así como una disminución en el nivel de triglicéridos de 14.2% y 14.1% respectivamente. Por el contrario, el compuesto del ejemplo 6 de la presente solicitud mostró una disminución en dichos niveles de 34.1 % y 21.9% respectivamente.

De acuerdo a lo anterior se concluye que una persona versada en la materia no podría predecir que el nivel de glucosa y triglicéridos puede disminuir mediante el reemplazo del anillo de benceno del sustituyente R₂ del compuesto revelado en D1 por un doble o triple enlace como en el compuesto acá reivindicado.

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito a Ud., se otorgue el privilegio de patente de invención a la presente solicitud.

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

3. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formato de Modificaciones
- Recibo de Pago

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C., **23 OCT. 2007**

GUSER/DEPARTAMENTO DE PATENTES/PATENTES/48/4899/MEMORIAL FONDO


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

 Dirección: 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho
Nakakyo-ku, Kyoto-shi
Kyoto 604-8444
Japón

 Domicilio: Kyoto 604-8444
Japón

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

 REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

 E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39'779.654

TPA

70.819

④

Número de Expediente:

03.112.805

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad.

⑥

Comprobante de pago No.

07-84,572

Fecha

12 de octubre de 2007

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA

CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/JDF- 4899

23 OCT. 2007

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 84,572
 FECHA : OCTUBRE 12 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-112805- -00007-0000

Fecha: 2007-10-23 14:23:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTE I y II Evs: 379 FASE NACIONAL II
 Act. 538 PETICION Folios: 13

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71032161	12/10/2007	11,487,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

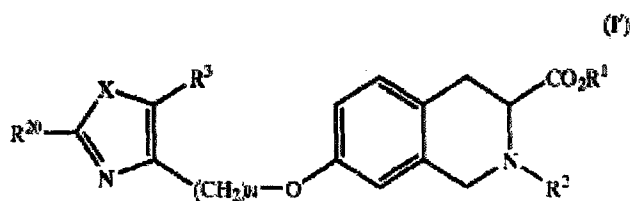
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I')



donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^2 es $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^5)-\text{R}^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquenoilo C_{2-8} ,

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

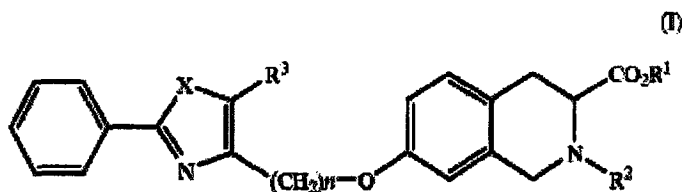
X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^{20} es fenil sustituido por alquilo C_{1-6} no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido por un átomo de flúor, alcoxi C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , grupo hidroxilo, halógeno, nitro, amino no sustituido o amino sustituido por alquilo C_{1-4} y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I)



donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^2 es $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquilo C_{4-8} , o alquenilo C_{2-8} , o $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{R}^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-8} ,

R^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y

n es un número entero de 1 a 4,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, donde, en la fórmula (I), R^1 es un átomo de hidrógeno, R^3 es un átomo de hidrógeno o metilo, X es un átomo de oxígeno, y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 3, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^5 es alquilo C_{4-8} , alquenilo C_{2-8} , o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 3, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{R}^6$, donde R^6 es alquilo C_{1-8} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. el nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 4, donde, en la fórmula (I), R^2 es $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, donde R^4 es un átomo de hidrógeno y R^5 es alquilo C_{4-8} o alquenoilo C_{2-8} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 2, donde el derivado de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes puntos (1) a (12), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- (1) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (2) ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (3) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-octadienoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (4) ácido 2-(2-hexinoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (5) ácido 2-cinnamoil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (6) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-oxobutiril)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (7) ácido 2-etoxioxalil-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (8) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octenoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (9) ácido 2-benzoilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (10) ácido 2-(2,2-dimetilpropionilamino)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (11) ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y
- (12) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3RS)-carboxílico.

8. Una composición farmacéutica que contiene el nuevo derivado heterocíclico de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo.

9. Un agente farmacéutico que contiene el nuevo derivado heterocíclico de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo que está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipidémico, un mejorador de la resistencia a la insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la intolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un

agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

10. El derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de la fórmula (I') es cualquiera de los siguientes puntos (13 a (29), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- (1) ácido 7-(2-[2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (2) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (3) ácido 7-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (4) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-caboxílico,
- (5) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-caboxílico,
- (6) ácido 7-(2-[2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (7) ácido 7-(2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (8) ácido 7-(2-[2-(3,4-metilendioxfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (9) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (10) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (11) ácido 7-(2-[2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (12) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (13) ácido 7-(2-[2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (14) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (15) ácido 7-(2-[2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (16) ácido 7-(2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y
- (17) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico.

11. Una composición farmacéutica que comprende el nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo.

12. Un agente farmacéutico que contiene el nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo que está seleccionado del grupo que consiste en un agente hipoglucémico, un agente hipolipídico, un mejorador de la resistencia a la

insulina, un agente terapéutico de la diabetes, un agente terapéutico de complicaciones diabéticas, un mejorador de la intolerancia a la glucosa, un agente antiarterioesclerosis, un agente antiobesidad, un agente antiinflamatorio, un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades mediadas por el PPAR y un agente para la profilaxis o el tratamiento del síndrome X.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
✓ **MARGARITA CASTELLANOS A.**

ASUNTO Radicación **03 - 112805**
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio - 6313
 Folios 7

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional **PCT/JP02/05098**
Fecha de Presentación Internal. **Mayo 27 de 2002**

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:

1. Documentos estudiados

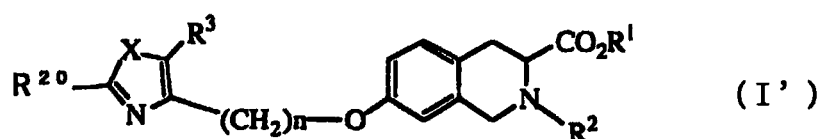
- 1.1. Descripción: Folios: **136 a 239** como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: **240 a 249** como se radicó inicialmente
 Folios: **283 a 289** modificadas
- 1.3. Prioridad: **JP 161488/2001 del 29 de Mayo de 2001**
- 1.4 Respuesta del solicitante: Folios: **277 a 289**

2. Objeto de la invención

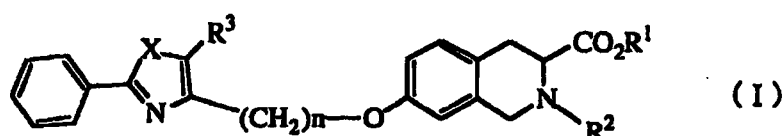
- Título: **"NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS QUE COMPRENDEN UN ANILLO DE TETRAHIDROISOQUINOLINA Y USO FARMACEUTICO DE LOS MISMOS"** Modificado en Folio 121.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

- En las **Reivindicaciones 1 y 10**: Un nuevo derivado Heterocíclico de fórmula (I'):



- En las **Reivindicaciones de la 2 a la 7**: Un nuevo derivado Heterocíclico de fórmula (I):



- En las **Reivindicaciones 8 y 9**: Una Composición farmacéutica que comprende un derivado Heterocíclico de fórmula (I')
- En las **Reivindicaciones 11 y 12**: Una Composición farmacéutica que comprende un derivado Heterocíclico de fórmula (I)

El **problema planteado en la presente solicitud** es la necesidad de suministrar nuevos derivados heterocíclicos mejoradores de la resistencia a la insulina, altamente seguros y que sean efectivos para tratar la Diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM).

Para **resolver este problema técnico**, la **solicitud en estudio proporciona** nuevos derivados heterocíclicos de fórmulas (I') y (II) y una composición farmacéutica de los mismos.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/47, A61K 31/42, A61K 31/425, A61K 31/44 y A61P 3/06, A61P 3/10**

3. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- ✓ El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta
- ✓ El solicitante hace algunas aclaraciones de acuerdo a lo solicitado en el primer Artículo 45; sin embargo:
 - En el folio 279, en la parte que hace referencia a la actividad farmacológica, no se encuentran datos específicos de cuales fueron los compuestos definidos de manera inequívoca, ensayados que dieron los resultados que muestran en su respuesta folio 279; por lo cual es imposible saber si son compuestos de fórmula (I') o de fórmula (I).

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que:

1. En el capítulo descriptivo, en la parte en la que se habla de los Métodos de Ensayo, se encontró:
 - Solo mencionan los números referidos a 7 compuestos, los cuales no están definidos de manera inequívoca
 - No especifican en las mismas a que compuestos están referidos, si los de fórmula (I') o (I)
 - La no existencia de datos comparativos con el estado del arte previo, que indiquen realmente el salto inventivo obtenido con dichos compuestos
 - Para los demás resultados, únicamente mencionan el compuesto 6 el cual no se encuentra inequívocamente definido
2. En el capítulo descriptivo, no se encuentra el listado de los compuestos que se desean proteger con sus respectivas estructuras.
3. No se encuentra soportado de manera inequívoca las asociaciones con otros tipos de fármacos
4. La descripción no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.

De conformidad con las consideraciones anteriormente expuestas, se solicita al interesado cumplir con el requisito de claridad y concisión en la solicitud de patente y además ajustar su capítulo descriptivo de acuerdo al objeto real de la invención.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- En las **Reivindicaciones 8 y 11**: en estas, se esta reivindicando una composición farmacéutica, la cual no es clara, concisa ni esta definida inequívocamente.
- En las **Reivindicaciones 9 y 12**: en estas, se esta reivindicando un agente farmacéutico, el cual esta incluyendo aditivos seleccionados de diferentes grupos; las mismas no se aceptan porque no se encuentran soportadas de manera suficiente en el capítulo descriptivo.

De conformidad con las consideraciones anteriormente expuestas, se solicita al interesado cumplir con el requisito de claridad y concisión en la solicitud de patente y además ajustar su capítulo reivindicatorio de acuerdo al objeto real de la invención.

5. **Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: **Mayo 29 de 2001**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **acclarando, que esta búsqueda se realizo únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

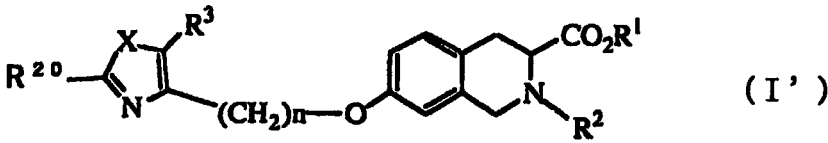
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 98/00403	HYPOGLYCEMIC AND HYPOLIPIDEMIC COMPOUNDS	Enero 08 de 1998
D2	WO 98/00137	HYPOGLYCEMIC AND HYPOLIPIDEMIC COMPOUNDS	Enero 08 de 1998

7. **Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

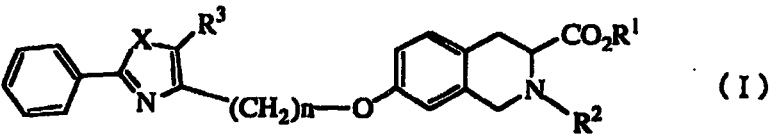
7.1 **Nivel inventivo** (artículo 18 D486)

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

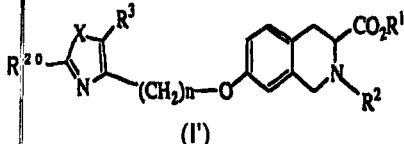
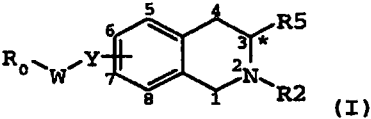
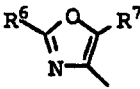
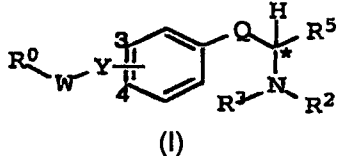
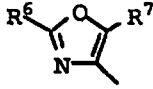
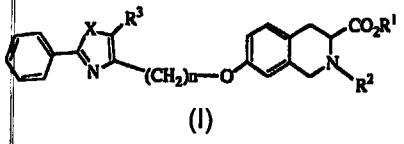
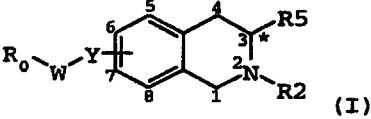
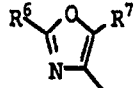
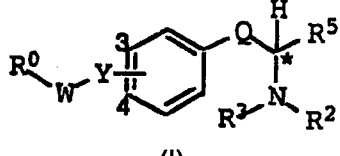
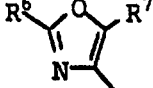
- En las **Reivindicaciones 1 y 10**: Un nuevo derivado Heterociclico de fórmula (I'):



- En las **Reivindicaciones de la 2 a la 7**: Un nuevo derivado Heterociclico de fórmula (I):



- En las **Reivindicaciones 8 y 9**: Una Composición farmacéutica que comprende un derivado Heterociclico de fórmula (I')
- En las **Reivindicaciones 11 y 12**: Una Composición farmacéutica que comprende un derivado Heterociclico de fórmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-112805	D1= WO 98/00403	D2= WO 98/00137
1. Un nuevo derivado Heterociclico de fórmula (I'):  (I') En donde: R¹ = Hidrogeno o alquilo de C1-6 R² = -CO-C(R⁴)=C(R⁴)- R⁵ R⁴ = Hidrógeno R⁵ = Alquenilo C2-8 X = Es un átomo de O ò S R³ = Hidrógeno o alquilo de C1-4 R²⁰ = Es fenil sustituido por alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido por un átomo de flúor, alcoxi C1-4, fenilo, alcoxi C1-4, grupo hidroxilo, halógeno, nitro, amino no sustituido o amino sustituido por alquilo C1-4 n = es un número entero de 1 a 4	1. Una 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (I):  (I) En donde: R⁵ = -COOH R² = Hidrógeno, acilo C1-4, ... R⁰ =  R⁷ = Hidrógeno, halógeno o alquilo C1-4 R⁶ = Hidrógeno, alquilo C1-4, arilo, ... Y = Se une en posición 6 ó 7 a 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina con -O- ó -S- W = -(CH2)n- n = es 1 a 4 Folios Nos.: 255 a 265	1. Un compuesto de fórmula (I):  (I) En donde: R⁵ = -COOH R² = Aril, acil, grupos amino, ... R⁰ =  R⁷ = Hidrógeno, halógeno o alquilo C1-4 R⁶ = Hidrógeno, alquilo C1-4, arilo, ... Y = Se une en posición 3 ó 4 al anillo con -O- ó -S- W = -(CH2)n- n = es 1 a 4 Q = -(CH2)p- p = es 1, 2 ó 3 R³ = Hidrógeno o alquilo de C1-4 Folios Nos.: 266 a 272
2. Un nuevo derivado Heterociclico de fórmula (I):  (I) En donde: R¹ = Hidrogeno o alquilo de C1-6 R² = -CO-C(R⁴)=C(R⁴)- R⁵ R⁴ = Hidrógeno R⁵ = Alquilo C4-8, alquenilo C2-8, ò -CO-C=CR⁶ R⁶ = Alquilo de C1-8 R³ = Hidrógeno o alquilo de C1-4 X = Es un átomo de O ò S n = es un número entero de 1 a 4	1. Una 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina de fórmula (I):  (I) En donde: R⁵ = -COOH R² = Hidrógeno, acilo C1-4, ... R⁰ =  R⁷ = Hidrógeno, halógeno o alquilo C1-4 R⁶ = Arilo, ... Y = Se une en posición 6 ó 7 a 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolina con -O- ó -S- W = -(CH2)n- n = es 1 a 4 Folios Nos.: 255 a 265	2. Un compuesto de fórmula (I):  (I) En donde: R⁵ = -COOH R² = Aril, acil, grupos amino, ... R⁰ =  R⁷ = Hidrógeno, halógeno o alquilo C1-4 R⁶ = Arilo, ... Y = Se une en posición 3 ó 4 al anillo con -O- ó -S- W = -(CH2)n- n = es 1 a 4 Q = -(CH2)p- R³ = Hidrógeno o alquilo de C1-4 Folios Nos.: 266 a 272

Nuevos Derivados Heterocíclicos de fórmula (I') y (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a Nuevos Derivados Heterocíclicos de fórmula (I') y (I); el **documento del estado de la técnica más cercano es D1**, ya que divulga compuestos de fórmula (I), los cuales provienen de la 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinoleina sirviendo los mismos para el mismo propósito; siendo estos compuestos Hipoglicemicos e Hipolipidemicos sirviendo los mismos para tratar la Diabetes no dependiente de la Insulina, lo que la solicitud de igual manera reivindica.

La **única diferencia de la presente solicitud con D1**, es que en el nuevo derivado heterocíclico de fórmula (I') el radical R2 tiene en los sustituyentes la presencia de dobles enlaces, así: $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ siendo R^4 un átomo de hidrógeno y R^5 un alqueno de C2-8, y en el nuevo derivado heterocíclico de fórmula (I) el radical R2 tiene en los sustituyentes la presencia de dobles enlaces y/o triples enlaces, así: $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ siendo R^4 un átomo de hidrógeno y R^5 un alquilo C4-8 o alqueno de C2-8 o $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-\text{R}^6$ en donde R^6 es alquilo. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en este documento y en su conocimiento básico hubiese llegado a obtener el derivado heterocíclico de fórmula (I'), ya que estos compuestos resultan de reemplazar estos sustituyentes conocidos por grupos similares adicionales y en ausencia de efectos técnicos demostrados, se consideran equivalentes a los derivados conocidos; de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para la obtención de estos compuestos.

Ya que esta solicitud no sustenta ningún efecto técnico resultante de esta modificación, **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen; el **Problema Técnico Objetivo** puede considerarse que es el proveer compuestos que mejoren la actividad Hipoglicémica e Hipolipémica para tratar la Diabetes no dependiente de la Insulina; y ya que se encuentran compuestos en el estado de la técnica que presentan la misma actividad, estos compuestos son alternativos.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio y sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva**, sugerir sustituyentes teniendo en cuenta los compuestos de D1.

Como resultado de lo anterior se considera que, los **Nuevos Derivados Heterocíclicos de fórmula (I') y (I)** y sus respectivas **Composiciones farmacéuticas, Carecen de Nivel Inventivo**; ya que éstos son **alternativos** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98/00403	De la 1 a la 12	Nivel Inventivo
D2	WO 98/00137	De la 1 a la 12	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 MAYO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 57

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080

VP
C/1
C/2
C/3