

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-112805- -00009-0000
Fecha: 2008-08-13 13:57:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 48

Señora
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Desarrollo Económico
E. S. D.

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 pié de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 6313 notificado por fijación en lista el 16 de mayo de 2008 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Descripción

"Afirma su Despacho que en el folio 279 no se encuentran datos específicos de cuales fueron los compuestos definidos ensayados que dieron los resultados que muestran en su respuesta folio 279".

Con el fin de superar esta objeción, presento el anexo 5 en el cual se compara el ejemplo 6 de la presente invención con el ejemplo 1 de la anterioridad D1 con los resultados respectivos de disminución de niveles de glucosa y triglicéridos.

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

"Argumenta su Despacho que en el capítulo descriptivo solo se mencionan los números referidos a 7 compuestos los cuales no están definidos de manera inequívoca. Para los demás resultados, únicamente mencionan el compuesto 6 el cual no se encuentra inequívocamente definido".

Sobre este punto pongo de presente a su Despacho que los 7 compuestos se refieren a los compuestos de los ejemplos 2, 6, 8, 16, 26, 27 y 31. Para tal efecto, adjunto copia de la tabla 1 junto con los nombres de los 7 compuestos con los respectivos radicales así como el compuesto reivindicado. Igualmente el compuesto 6 corresponde al compuesto del ejemplo 6 el cual se encuentra en la tabla adjunta.

"Argumenta su Despacho que no especifican en las mismas a que compuestos están referidos, si los de fórmula (I') o (I)".

Con el fin de superar la anterior objeción, pongo de presente a su despacho que todos los compuestos de los ejemplos experimentales están cubiertos por la fórmula (I') mientras que los ejemplos 2-8 están cubiertos por la fórmula (I).

"Argumenta su Despacho la no existencia de datos comparativos con el estado de la técnica que indiquen el salto inventivo de dichos compuestos".

Con el fin de superar esta objeción, presento el anexo 2 (ejemplo experimental presentado ante la Oficina Europa de Patentes) el cual muestra que la disminución de los niveles de glucosa del compuesto del ejemplo 5 del documento WO01/40192 (citado en el ISR) donde R₂ es un enlace sencillo es menor (34.1 %) en comparación a los compuestos de la presente invención como se puede apreciar claramente en dicho anexo.

"Argumenta su despacho que en el capítulo descriptivo no se encuentra el listado de los compuestos que se desean proteger con sus respectivas estructuras".

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

Pongo de presente a su Despacho que los compuestos reivindicados se encuentran descritos en la descripción en las paginas 21 a la página 25 donde establece "...los ejemplos preferidos del nuevo derivado heterocíclico de la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen.....". Para una mayor claridad presento el adjunto 3 indicando los compuestos reivindicados con los correspondientes ejemplos. Los compuestos reivindicados (13)-(29) son ácidos carboxílicos y los correspondientes ejemplos son las sales tert-butilamina de los mismos.

En cuanto a las estructuras, considero que la descripción sí cumple con el requisito de claridad estipulado en el Artículo 28 de la Decisión 486, toda vez que allí se divulgan los nombres de los compuestos químicos de acuerdo con la invención y, una persona medianamente versada en la materia técnica podría establecer sus estructuras químicas partiendo de dicha información.

Es más, cuando se lee el nombre del compuesto especificado en la descripción, una persona versada en la materia técnica no necesita hacer ninguna complicada consideración acerca de la estructura del compuesto, dicha persona conocería a ciencia cierta la estructura del compuesto y aún más, conociendo la estructura química de los compuestos de fórmula (I) y (I').

En conclusión, las fórmulas estructurales de los compuestos no son necesarias para entender la solicitud y por lo tanto no se puede objetar por claridad toda vez que, en la descripción se proporciona toda la información para que una persona versada en la materia técnica lleve a cabo la invención.

"Argumenta su Despacho que 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".

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 anterior objeción, remito al señor examinador a las páginas 2-4 de la descripción relacionados con los antecedentes y el resumen de la invención. Específicamente, en la pagina 3 se dice que el compuesto tiene una estructura completamente deferente, que es altamente seguro, etc.

Establece además que los compuestos conocidos pueden causar efectos colaterales como heátopatía, etc y que por tal razón se hace necesario el desarrollo de un mejorador de la resistencia a la insulina altamente seguro y efectivo como el acá reivindicado.

Reivindicaciones

"No se encuentra sustentado de manera inequívoca las asociaciones con otro tipo de fármacos; en las reivindicaciones 9 y 12 se está reivindicando un agente el cual está incluyendo aditivos seleccionados de diferentes grupos".

Sobre este punto creemos que existe una confusión originada en las reivindicaciones 9 y 12 ya que la palabra aditivo va al final de cada una de estas reivindicaciones. En otras palabras, el agente farmacéutico es el que se selecciona de varios compuestos y no el agente aditivo como inicialmente se entendía. En las páginas 10 y 14 de la descripción se encuentra el sustento para el agente farmacéutico de las reivindicaciones 9 y 12.

"En las reivindicaciones 8 Y 11 se está reivindicando una composición farmacéutica la cual no es clara, concisa ni está definida inequívocamente".

Con el fin de superar la anterior objeción las reivindicaciones 8 y 11 se han modificado indicando los aditivos así como la proporción del principio activo en la formulación. Sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 48-49 de la descripción

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

Nivel Inventivo

En el adjunto 4 se enseña que el compuesto de la presente invención presenta acción activante de PPAR (receptor de peroxisoma proliferador activado). Los ejemplos demuestran que el compuesto de la presente invención muestra una disminución de los niveles de glucosa y de triglicéridos sobre ratones que presentan diabetes debida a la resistencia a la insulina, glucosa elevada en plasma, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia. La relación entre PPAR y diabetes, se puede apreciar en el artículo adjunto (Journal of Medical Chemistry, Vol 43, number 4, 2000)

"Argumenta su Despacho que el documento de la técnica más cercano es D1 ya que divulga compuestos de fórmula (I)...la única diferencia es que en la presente solicitud en el derivado heterocíclico de fórmula (I') R₂ tiene dobles enlaces y el radical R₂ de la fórmula (I) presenta dobles y triples enlaces. Pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado... y en ausencia de efectos técnicos demostrados los compuestos se consideran equivalentes a los conocidos".

Como bien afirma el señor examinador, 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 anillo 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 o no de un determinado sustituyente, en este caso un doble o triple enlace en lugar de un anillo aromático. Resulta claro entonces que un efecto farmacológico mejorado no depende de una estructura básica, sino que la mejora de dicho efecto a menudo se origina solo en un cambio menor efectuado en determinado sustituyente.

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

Ahora bien, contrario a la afirmación del señor examinador según la cual dicha diferencia estructural no parece conceder un efecto inesperado y que existe una ausencia de efectos técnicos demostrados, dicha diferencia estructural **SI** es importante en la actividad farmacológica elevada del compuesto de la presente invención.

En efecto, la disminución del nivel de glucosa y la disminución del nivel 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 lugar 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. Los anteriores resultados se pueden observar claramente en el anexo 5 presentado junto con este memorial.

Es más, el Manual Andino de Patentes¹ en su aparte de nivel inventivo establece que la existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy similares a las del estado de la técnica. Entre los tipos de efecto sorprendente está la mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo, que en este caso es D1.

¹ Manual Andino de Patentes. Nivel Inventivo en áreas específicas de la tecnología. Pag 82-83.

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

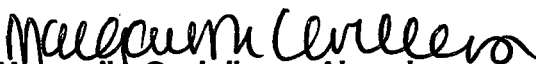
Bogotá, D.C., COLOMBIA

De acuerdo a lo anterior, toda vez que se ha demostrado que los compuestos de la presente invención presentan una mejora sustancial en la disminución de los niveles de glucosa y triglicéridos en relación a los compuestos conocidos en el estado de la técnica y que dicha mejora es consecuencia de la diferencia estructural de dichos compuestos anteriormente descrita, y teniendo en cuenta además lo establecido por el Manual Andino de Patentes en su aparte de nivel inventivo es claro que la presente invención cumple con dicho requerimiento para que la patente de invención sea concedida.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formulario de Modificaciones
- Recibo de Pago
- Anexos 1-5
- Journal of Medicinal Chemistry, Vol 43, number 4, 2000

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de UsaquénT.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C., **13 AGO. 2008**

**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
JapónDomicilio: 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 sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad

⑥

Comprobante de pago No.

08-63,650

Fecha

11 de agosto de 2008

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 - P1028

13 AGO. 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CADA : 08 - 63.650
FECHA : AGOSTO 11 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITARIO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO DOMESTICO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4807795	11/08/2008	4,811,000.00

***** C O N C E P T O *****

UNID. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 5000-01-03	AMBITO DE REGALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

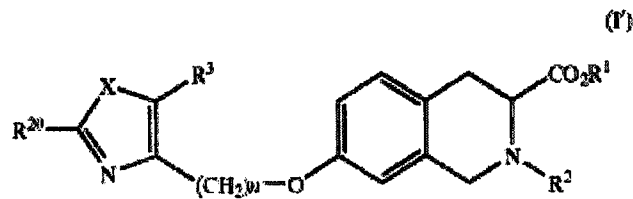
SON: CIENTO TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CADA 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 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, 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} ,

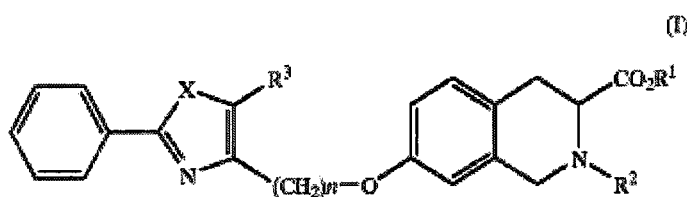
X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

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 alqueno 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-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (8) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-octenoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (9) ácido 2-benzoilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (10) ácido 2-(2,2-dimetilpropionilamino)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (11) ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y
- (12) ácido 7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(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 en una dosis ente 1-500 mg y un aditivo excipiente seleccionado entre almidón, lactosa, un aglutinante seleccionado entre almidón goma arábica, hidroxipropilcelulosa, un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio, talco, y un desintegrante seleccionado entre carboximetilcelulosa, talco y similares.

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

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:

- (13) ácido 7-(2-[2-(4-ter-butilfenil)-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-trifluorometilfenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (15) ácido 7-(2-[2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (16) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-caboxílico,
- (17) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(p-tolil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-caboxílico,
- (18) ácido 7-(2-[2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (19) ácido 7-(2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (20) ácido 7-(2-[2-(3,4-metilendioxfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,

- (21) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (22) ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[5-metil-2-(o-tolil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (23) ✓ ácido 7-(2-[2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (24) ✓ ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (25) ácido 7-(2-[2-(2,4-dimetilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (26) ácido 2-(2,4-hexadienoil)- 7-(2-[5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-il]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (27) ácido 7-(2-[2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico,
- (28) ✓ ácido 7-(2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico, y
- (29) 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.

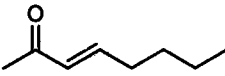
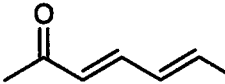
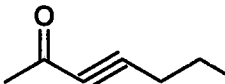
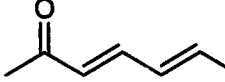
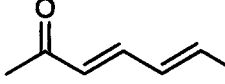
11. Una composición farmacéutica que comprende el nuevo derivado heterocíclico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis ente 1-500 mg y un aditivo excipiente seleccionado entre almidón, lactosa, un aglutinante seleccionado entre almidón goma arábica, hidroxipropilcelulosa, un lubricante seleccionado entre estearato de

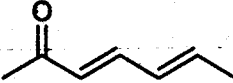
magnesio, talco, y un desintegrante seleccionado entre carboximetilcelulosa, talco y similares.

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

ADJUNTO 1

EJEMPLOS DE LA PRESENTE INVENCION

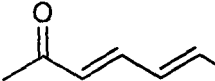
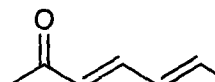
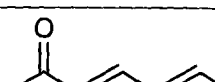
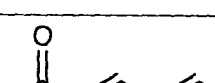
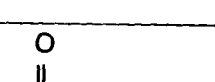
No	Nombre del Compuesto	R2	R3	R20	Compuesto reivindicado
2	ácido 2-(2-heptenoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico		Me-	Ph-	(2)
6	ácido 2-(2,4-hexadienoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico		Me-	Ph-	(1)
8	ácido 2-(2-hexinoil)-7-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-carboxílico		Me-	Ph-	(4)
16	Carboxilato de 7-(2-[2-(4-ter-butilfenil)-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S) tert-butil amina		Me-	t-Bu-Ph-	Sal de tert-butil amina de (13)
26	Carboxilato de 7-(2-[2-(4-benciloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-tert-butilamina		Me-	BnO-Ph-	Sal de tert-butilamina de (23)

27	Carboxilato de 2-(2,4-hexadienoil)-7-(2-[2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol-4-il]-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-tert-butilamina		Me-	isoPr-Ph	Sal de tert-butilamina de (24)
31	Carboxilato de 7-(2-[2-(4-dimetilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi)-2-(2,4-hexadienoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-(3S)-tert-butilamina		Me-	Me ₂ N-Ph-	Sal de tert-butilamina de (28)

ADJUNTO 2

Comparación con WO01/40192

(Tasa de disminución del nivel de glucosa en sangre)

Compuesto	R2	R20	Dosis (mg/kg)	Disminución (%) de niveles de glucosa
compuesto de la presente invención (ejemplo 16)		t-Bu-Ph-	10	60.9
compuesto de la presente invención (ejemplo 27)		isoPr-Ph-	10	55.8
compuesto de la presente invención (ejemplo 31)		Me ₂ N-Ph-	10	39.4
compuesto de la presente invención (ejemplo 26)		BnO-Ph-	10	43.7
WO01/40192 compuesto (ejemplo 5)			10	34.1

*Los valores para disminución del nivel de glucosa en sangre tomaron de la tabla 1 de la descripción de la presente invención. El valor para disminución en el nivel de glucosa en sangre se tomó de la tabla 1 en WO01/40192.

ADJUNTO 3

	Reivindicación 7												Reivindicación 10																
Compuesto reivindicado No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Ejemplo correspondiente No. .	6	2	7	8	3	9	10	11	12	13	14	4	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
	Acido carboxílico												Sal de tert-t-butilamina																

ADJUNTO 4

PPAR γ agonist activity

Full-length human PPAR γ 1 plasmid (GeneCopoeia, Inc., Maryland, USA), and human RXR α plasmid (GeneCopoeia, Inc., Maryland, USA) with reporter plasmid pGL3-PPREx4-tk-luc and pRL-tk (Promega Corporation, Madison, WI, USA) were transfected to CV-1 cells (Dainippon Pharmaceutical Industries, Co. Ltd., Osaka, Japan) using LipofectAMINE (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA). The cells were incubated for 24 h under 5% CO₂ at 37°C. The detached cells were further incubated for 48 h in the presence or absence of the test compound in Dulbecco's modified Eagle's medium (Nissui Pharmaceutical, Co. Ltd., Tokyo, Japan) containing 0.1% fatty acid-free bovine serum albumin. The medium was removed and then luciferase activities were determined using a commercial kit (Dual-Luciferase Reporter Assay System, Promega Corporation) and a microplate luminescence reader (Dainippon Pharmaceutical Industries, Co. Ltd.). An EC₅₀ value (compound concentration showing 50% of the maximum value of induction rate) of the test compound was calculated.

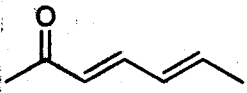
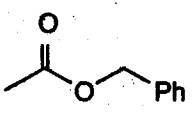
Table 1

Test compound (Example No.)	EC ₅₀ (nM)
6	116.6

ADJUNTO 5

COMPARACION CON D1

(Tasas de disminución de los niveles de glucosa y de triglicéridos en sangre)

Compuesto	R2	Dosis (mg/kg)	Disminución (%) en nivel de glucosa	Disminución (%) en nivel de triglicéridos
Compuesto presente invención (ejemplo 6)		3	34.1	21.9
Compuesto de D1 (ejemplo 1)		3	14.2	14.1