

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-096255- -00005-0000

Fecha: 2007-12-26 14:41:16 Dep: 2020 NULCRLACION
Tra: 11 PATLNILIIII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 538 PETICION Folios: 2

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 05096255

Solicitud del examen de patentabilidad para: 4-
FENILTETRAHIDROISOQUINOLEÍNAS SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU
PRODUCCION, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y MEDICAMENTO QUE LAS
CONTIENE.

Solicitante: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO I)

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

De la Señora Jefe,

Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 6161948

Bogotá, D.C.,

G/user/departamento de patentes/patentes/Luis Patiño/P20140/Memorial examen de patentabilidad

229

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 65-036255--00005-0000

BOGOTA, D.C. 22 de Noviembre de 2007
NUECLACION
379 PASLNACIONALII
PUS 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 95,189
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71028673	22/11/2007	808,000.00
GUSTAVO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71028674	22/11/2007	1,513,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
	TOTAL :	\$ 404,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-96255

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577**

DE FECHA **29 DE JUNIO** DEL **2007**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE** DEL **2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ _ _

NO _ _ **X** _ _



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-52088

54. TÍTULO 4-fenil-7-tetrahidro-1,2,3,4-tetraquinolinas, sustituidas,
procedimiento para su preparación, su uso
como medicamento y medicamento que las con-
tiene.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COD 217/22 A61K 31/47

71. SOLICITANTE Aventis pharma deutschland GmbH.

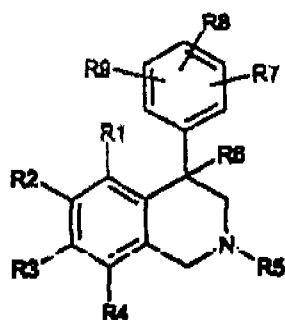
DOMICILIO Frankfurt am Main, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hellmann Restrepo.

22. BOGOTÁ, D. C., Junio - 03 - 2004

164232

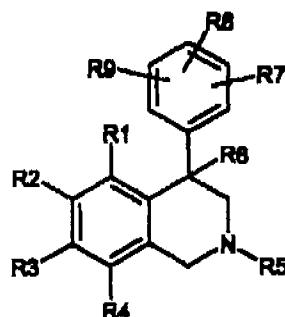
(54) Título: 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLINAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTOS, EN ADICIÓN A UN MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE



(57) Extracto: La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde R1 - R9 que tienen el mismo significado citado en las reivindicaciones, son extremadamente adecuados como anti hipertensivos para reducir o prevenir las heridas inducidas en forma isquémica, como medicamentos para intervención operativa para el tratamiento de isquémicos del sistema nervioso, infartos e hinchado del cerebro, ataques, funciones respiratorias con molestia, para el tratamiento de roncadores, como un laxante, como agentes contra parásitos ectópicos, para la prevención de callos, como agentes anti ateroscleróticos, agentes contra complicaciones tardías diabéticas, cáncer, enfermedades de fibrosis, disfunciones endoteliales, hipertrofia de órganos e hiperplasia. Dichos compuestos son también inhibidores de los sodio-protón—anti-portadores, influyen las lipoproteínas del suero y pueden usarse en la profilaxis y para la regresión de alteraciones ateroscleróticas.

**4-Fenil-tetrahidro-isoquinolinas sustituidas, procedimiento para su preparación,
su uso como medicamento, y medicamento que las contiene**

El invento se refiere a los compuestos de la fórmula I,



en los que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

Independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1},

10 C_{qq}H_{2qq+1}, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀, OCOR₁₀, COR₁₀ ó O_x-(CH₂)_y-fenilo;

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1}, Independientemente uno de otro,

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar
reemplazados por átomos de F;

15 qq 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar
reemplazados por átomos de F;

R10 H ó C_cH_{2c+1};

c 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar
reemplazados por átomos de F;

20 x cero ó 1;

y cero, 1, 2, 3 ó 4;

realizándose que el anillo de fenilo en el grupo O_x-(CH₂)_y-fenilo
está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados
entre el conjunto que consta de F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, NH₂ ó
25 C_dH_{2d+1};

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar
reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

230
231
234

Fue posible mostrar que los compuestos de la fórmula I son excelentes agentes inhibidores del intercambiador entre sodio e hidrógeno (NHE) - especialmente del intercambiador entre sodio e hidrógeno del subtipo 3 (NHE3).

5 Sobre la base de estas propiedades, los compuestos son apropiados para el tratamiento de enfermedades causadas por una deficiencia de oxígeno. Los compuestos, como un resultado de sus propiedades farmacológicas, son sobresalientemente apropiados como medicamentos anti-aritmicos con una componente protectora del corazón para la profilaxis de infartos y para el tratamiento de infartos, así como para el tratamiento de la angina de pecho, inhibiendo o reduciendo también de una manera

10 preventiva los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de una lesión inducida por una isquemia, en particular en la inducción de arritmias cardíacas inducidas por una isquemia. A causa de sus efectos protectores frente a situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de la fórmula I, que se usan de acuerdo con el invento, como resultado de la inhibición del mecanismo de intercambio celular entre Na^+ y

15 H^+ , se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas inducidas por isquemias o trastornos inducidos principal o secundariamente de este modo. Esto se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas, p.ej. en trasplantes de órganos, en cuyos casos los compuestos se pueden usar tanto para proteger a los órganos en el donante antes y durante la extracción, para proteger

20 órganos extraídos por ejemplo durante su tratamiento con, o su almacenamiento en, fluidos de baños fisiológicos, así como durante la transferencia al organismo del individuo receptor. Los compuestos son, asimismo, valiosos medicamentos con una acción protectora durante la realización de intervenciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo en el corazón así como en vasos periféricos. De acuerdo con su acción protectora contra

25 una lesión inducida por una isquemia, los compuestos son también apropiados como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central (SNC), siendo apropiados por ejemplo para el tratamiento de la apoplejía o de un edema cerebral. Además, los compuestos de la fórmula I, que se usan de acuerdo con el invento, son similarmente apropiados para el tratamiento de tipos del

30 choque, tal como, por ejemplo, de los choques alérgico, cardiológico, hipovolémico y bacteriano.

Además, los compuestos inducen una mejoría en la propulsión respiratoria y por lo tanto se usan para tratar condiciones respiratorias asociadas con las siguientes condiciones y enfermedades clínicas: perturbación de la propulsión respiratoria central

35 (p.ej. apnea durante el sueño central, muerte repentina de niños, hipoxia posterior a una

235 233
213
225

Se reivindican la administración de agentes inhibidores del intercambio entre sodio y un protón, de la fórmula I, como nuevos medicamentos para disminuir elevados niveles de lípidos en sangre, así como la combinación de agentes inhibidores del intercambio entre sodio y protones con medicamentos hipotensores y/o con medicamentos que tienen actividad hipolipídica.

Los medicamentos que comprenden un compuesto I se pueden administrar en este caso por la vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, transdérmica o por inhalación, dependiendo la administración preferida de las características particulares del trastorno. Los compuestos I se pueden usar además a solas o junto con excipientes farmacéuticos, tanto en la medicina veterinaria como en la medicina humana.

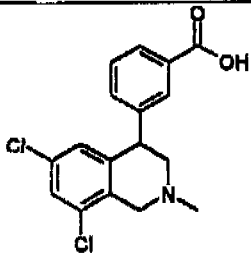
Los excipientes apropiados para la deseada formulación farmacéutica resultan familiares para un especialista experto sobre la base de sus conocimientos expertos. Además de disolventes, agentes gelificantes, bases para supositorios, excipientes para tabletas y otros vehículos de ingredientes activos, es posible usar, por ejemplo, agentes antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, saborizantes, conservantes, solubilizantes o colorantes.

Para una forma destinada a la administración por vía oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos apropiados para esta finalidad, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos convencionales en apropiadas formas de dosificación tales como tabletas, grageas, cápsulas enchufables, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes que se pueden usar, son goma arábiga, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. En este caso, es posible que la preparación tenga lugar para formar gránulos tanto secos como húmedos. Como vehículos o disolventes oleosos se consideran aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

Para la administración por vía subcutánea o intravenosa, los compuestos activos usados se convierten, si se desea junto con las sustancias acostumbradas para esta finalidad, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, en una solución, suspensión o emulsión. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo: agua, una solución salina fisiológica o alcoholes, p.ej. etanol, propanol, glicerol, así como soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o bien una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

Son apropiadas como formulación farmacéutica para su administración en la forma de aerosoles o proyecciones, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del

362
236

221		1,02	B1	336,1/338,1	ESI	
-----	---	------	----	-------------	-----	--

Datos farmacológicos:

Descripción del ensayo:

5

En este ensayo se comprobó la recuperación en el pH intracelular (pH_i) después de una acidificación, que se inicia si el NHE es capaz de funcionar, incluso en condiciones exentas de bicarbonato. Para esta finalidad, el pH_i se determinó usando el colorante fluorescente sensible al pH BCECF (Calbiochem, se emplea el precursor BCECF-AM).

10

Las células se cargaron inicialmente con BCECF. La fluorescencia del BCECF se determinó en un "Espectrómetro de relación de fluorescencia" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., EE.UU.) a las longitudes de onda de excitación de 505 y 440 nm y a una longitud de onda de emisión de 535 nm, y se convirtió en el pH_i usando curvas de calibración. Las células se incubaron en un tampón de NH₄Cl (de pH

15

7,4) (tampón de NH₄Cl: 115 mM de NaCl, 20 mM de NH₄Cl, 5 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgSO₄, 20 mM de HEPES, 5 mM de glucosa, 1 mg/ml de BSA; se ajusta un pH de 7,4 con NaOH 1 M) incluso durante la carga con BCECF. La acidificación intracelular se indujo añadiendo 975 µl de un tampón exento de NH₄Cl (véase seguidamente) a partes alícuotas de 25 µl de las células incubadas en el tampón de NH₄Cl. La subsiguiente

20

velocidad de recuperación del pH se registró durante dos minutos con NHE1, durante cinco minutos con NHE2 y durante tres minutos con NHE3. Para calcular la potencia inhibidora de las sustancias ensayadas, las células se investigaron inicialmente en tampones con los que tuvo lugar una completa recuperación del pH o no tuvo lugar absolutamente ninguna recuperación del pH. En el caso de una recuperación completa

25

del pH (100 %), las células se incubaron en un tampón que contenía Na⁺ (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de CaCl₂, 1,25 mM de MgCl₂, 0,97 mM de Na₂HPO₄, 0,23 mM de NaH₂PO₄, 5 mM de HEPES, 5 mM de glucosa, se ajusta un pH de 7,0 con NaOH 1 M). Para determinar el valor de 0 %, las células se incubaron en un tampón exento de Na⁺ (133,8 mM de cloruro de colina, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de CaCl₂, 1,25 mM de MgCl₂,

30

0,97 mM de K₂HPO₄, 0,23 mM de KH₂PO₄, 5 mM de HEPES, 5 mM de glucosa, se ajusta

363
232

- un pH de 7,0 con NaOH 1 M). Las sustancias que se habían de ensayar se formularon en el tampón que contenía Na^+ . La recuperación del pH intracelular a cada concentración de ensayo de una sustancia se expresó como un porcentaje de la recuperación máxima. El valor de IC_{50} para la sustancia particular y para los subtipos individuales de NHE se calculó a partir de los porcentajes de recuperación del pH usando el programa Sigma-Plot.

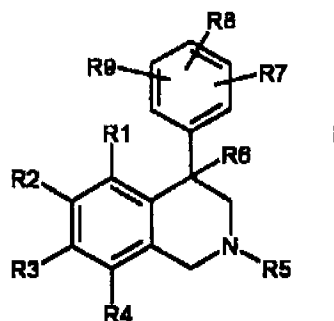
Resultados:

Tabla 14:

Ejemplo	IC_{50} [μM], (NHE3)	Ejemplo	IC_{50} [μM], (NHE3)
1a	0,075	119	0,682
2a	0,082	144	0,695
2b	0,026	146	0,024
6	0,670	153	0,602
7	0,250	183	0,597
10	1,000	189	0,252
17	0,049	207	0,186
21	0,814		
23	1,507		
24	0,340		
29	0,318		
36	0,274		
48	0,349		
51	0,215		
60	0,202		
64	0,507		
81	0,730		
87	0,418		
97	0,308		
113	0,279		

REIVINDICACIONES

1. 4-fenil-tetrahidro-isoquinolina de la fórmula I,



5

en la que los significados son:

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, NH₂, C_aH_{2a+1},

C_{qq}H_{2qq-1}, OC_bH_{2b+1}, COOR₁₀, OCOR₁₀, COR₁₀ ó O_x-(CH₂)_y-fenilo;

10

a y b

en los grupos C_aH_{2a+1} y OC_bH_{2b+1}, independientemente uno de otro,

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

qq 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

15

R10 H ó C_eH_{2e+1};

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

x cero ó 1;

20

y cero, 1, 2, 3 ó 4;

en que el anillo de fenilo en el grupo O_x-(CH₂)_y-fenilo está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes, seleccionados entre el conjunto que consta de F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, NH₂ ó C_dH_{2d+1};

239

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

5 independientemente unos de otros, heteroarillo, en que cero, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomo de oxígeno, o cero o 1 átomo de S pueden estar presentes como átomos de anillo;

o

R1, R2, R3 y R4

10 independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H , C_nH_{2n+1} , C_mH_{2m-1} ;

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

m 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

15 en que uno o más átomos de H en los grupos C_nH_{2n+1} y C_mH_{2m-1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13;

R13 H ó C_nH_{2n+1} ;

f 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

20

o

R13 y un grupo CH_2 de R11 ó R12 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros

o

25 R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R11 y R12

30 independientemente uno de otro, COR14, CSR14 ó SO_2R14 ;

R14 C_nH_{2n+1} ;

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13,

35 o

365
248
240

d 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R1, R2, R3 y R4

5 independientemente unos de otros, heteroarilo, en que cero, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomo de oxígeno, o cero o 1 átomo de S pueden estar presentes como átomos de anillo;

o

R1, R2, R3 y R4

10 independientemente unos de otros, CONR11R12 ó NR11R12;

R11 y R12

independientemente uno de otro, H, C_nH_{2n+1} , C_nH_{2n-1} ;

e 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

rr 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

15 en que uno o más átomos de H en los grupos C_nH_{2n+1} y C_nH_{2n-1} pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13;

R13 H ó C_nH_{2n+1} ;

f 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

20

o

R13 y un grupo CH_2 de R11 ó R12 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros

o

25 R11 y R12

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R11 y R12

30 independientemente uno de otro, COR14, CSR14 ó SO_2R14 ;

R14 C_nH_{2n+1} ;

g 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR13,

35 o

366
219
241

R1, R2, R3 y R4

independientemente unos de otros, $-\text{O}_h-\text{SO}_j\text{R15}$, con

h cero ó 1;

j cero, 1 ó 2;

5 **R15** $\text{C}_k\text{H}_{2k+1}$, OH , $\text{OC}_k\text{H}_{2k+1}$ ó NR17R18 ;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

l 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

10 **R17 y R18**

independientemente uno de otro, H ó $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en el grupo $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR19 ;

15

R19 H ó $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$;

n 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H en $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

20

o

R17 y R18

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

25

R19 y un grupo CH_2 de R17 ó R18 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

pero en que **R2** debe siempre no ser igual a H,

R5 H, $\text{C}_p\text{H}_{2p+1}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m-1}$, COR20 ó $\text{SO}_2\text{R20}$;

p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

30

ss 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

R20 $\text{C}_q\text{H}_{2q+1}$;

q 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en los grupos $\text{C}_p\text{H}_{2p+1}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m-1}$ y $\text{C}_q\text{H}_{2q+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2

35

pueden estar reemplazados por O ó NR21 ;

357
242

- R21** H ó C_7H_{2r+1} ;
 r 1, 2, 3 ó 4;
 en que uno o más átomos de H en C_7H_{2r+1} pueden estar
 reemplazados por átomos de F;
- 5 **R6** H, F, Cl, Br, I, C_8H_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd+1}$, OH, OC_1H_{2t+1} ó OCOR22;
 s y t
 independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 dd 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H en C_8H_{2s+1} , $C_{dd}H_{2dd+1}$ y
 OC_1H_{2t+1} pueden estar reemplazados por átomos de F;
- 10 **R22** C_uH_{2u+1} ;
 u 1, 2, 3 ó 4;
 en que uno o más átomos H en C_uH_{2u+1} pueden estar
 reemplazados por átomos de F;
- R7, R8 y R9**
- 15 independientemente unos de otros, $-O_v-SO_w-R23$;
 v cero ó 1,
 w cero, 1 ó 2;
- R23** $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$, OH, $OC_{pp}H_{2pp+1}$ ó NR25R26;
 nn y pp
 independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,
 mm 3, 4, 5, 6, 7 u 8,
 en que uno o más átomos de H en $C_{nn}H_{2nn+1}$, $C_{mm}H_{2mm-1}$ y
 $OC_{pp}H_{2pp+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;
- R25 y R26**
- 25 independientemente uno de otro, H, CN ó C_zH_{2z+1} , $C_{zz}H_{2zz-1}$;
 z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
 zz 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en que uno o más átomos de H pueden
 estar reemplazados por átomos de F y,
 en C_zH_{2z+1} , uno o más átomos de H pueden estar
 reemplazados por átomos de F y uno o más grupos de CH_2
 pueden estar reemplazados por O, CO, CS ó NR27;
- 30 **R27** H ó $C_{aa}H_{2aa+1}$;
 aa 1, 2, 3 ó 4,
 en que uno o más átomos de H en $C_{aa}H_{2aa+1}$ pueden
 estar reemplazados por átomos de F;
- 35

368
243

o

R25 y R26

junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

5

o

R27 y un grupo CH₂ de R25 ó R26 junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R7, R8 y R9

10

independientemente unos de otros, NR32COR30, NR32CSR30 ó NR32SO₂R30;

R30 H, C_{oo}H_{2oo+1}, C_{yy}H_{2yy-1}, pirrolidinilo o piperidinilo, en cuyos anillos un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O ó NR33;

R32 y R33 independientemente uno de otro, H ó C_nH_{2n+1};

bb 2 ó 3;

15

cc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

yy 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

h 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en que uno o más átomos de H en C_nH_{2n+1} pueden estar reemplazados por átomos de F, y uno o más átomos de H en los grupos C_{oo}H_{2oo+1} y C_{yy}H_{2yy-1} pueden

20

estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH₂ pueden estar reemplazados por NR31 y un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O;

R31 H, C_{kk}H_{2kk+1}, COR65 ó SO₂R65;

kk 1, 2, 3 ó 4;

en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F,

25

R65 H, C_{xx}H_{2xx+1};

xx 1, 2, 3 ó 4, en que uno o más átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

30

R31 junto con un grupo CH₂ de R30, forma un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;

o

R30 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, cero o 1 átomos de S y cero o 1 átomos de O,

que está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de F, Cl, Br, I, C_{oo}H_{2oo+1},

35

NR70R71;

R70 y R71

independientemente uno de otro, H, $C_{uu}H_{2uu+1}$ y COR72;R72 H, $C_{vv}H_{2vv+1}$;

oo, uu y vv

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{uu}H_{2uu+1}$ ó $C_{vv}H_{2vv+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

o

R7, R8 y R9

independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, NH_2 , $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{vv}H_{2vv+1}$, $OC_{\pi}H_{2\pi+1}$, NR40R41, CONR40R41, COOR42, COR42 ó OCOR42, ee y ff

independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

ww 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en los grupos $C_{oo}H_{2oo+1}$, $C_{vv}H_{2vv+1}$ y $OC_{\pi}H_{2\pi+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F;

R40 y R41

H, $C_{\pi}H_{2\pi+1}$ ó $C(NH)NH_2$;

tt 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{\pi}H_{2\pi+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y uno o más grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O ó NR44;R44 H ó $C_{gg}H_{2gg+1}$;

gg 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

en que uno o más átomos de H en el grupo $C_{gg}H_{2gg+1}$ pueden estar reemplazados por átomos de F y R44, junto con un grupo (CH_2) de R40 o R41 y el átomo de N al que están conjuntamente unidos, pueden formar un anillo de 5 ó 6 miembros;

o

R40 y R41

con el átomo de N al que éstos están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros;

R42 H ó $C_{hh}H_{2hh+1}$;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA.

ASUNTO	Radicación	05096255
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1884
	Folios	020

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	PCT/EP2004/002497
Fecha de Presentación Internal.	11 de Marzo de 2004.

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

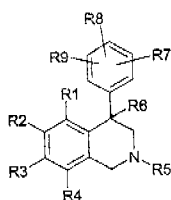
- 1.1. Descripción: Folios: 78 a 155 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios. 156 a 179 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (24 de Marzo de 2003, DE 103 12 963.4).

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLEINAS SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTOS , Y MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENE.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
4-Feniltetrahidroisoquinoleinas sustituidas.

Reivindicaciones 1-7 : Un Compuesto de fórmula I.



Reivindicaciones 8- 13 : De uso.

Reivindicación 14 : Una composición farmacéutica que lo contiene.

Reivindicación 15 : Una composición curativa que comprende un compuesto de fórmula I en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos .

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos caracterizados por inhibidores de NHE adecuados para el tratamiento de trastornos renales, como insuficiencia renal aguda o crónica, trastornos de la función biliar, trastornos respiratorios y accidentes cerebrovasculares entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 4-Feniltetrahidroisoquinoleinas y composiciones farmacéuticas que las contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D217/16, A61K31/47.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título : Se le requiere al solicitante eliminar la frase " su uso como Medicamentos".

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

Las combinaciones de los compuestos de fórmula I, con otras sustancias activas (Folio 109-112) no muestran ninguna ventaja técnica ya que no se encuentran datos que las respalden . Adicionalmente Al revisar los datos aportados en el folio 115, tabla 2 , dichos datos no son representativos teniendo en cuenta las múltiples variables reclamadas (reivindicaciones 1-4). Por tal motivo se le sugiere al solicitante sustentar en lo posible con datos adicionales porqué las generalizaciones hechas en las reivindicaciones deben ser evaluadas como equivalentes y/o restringir las reivindicaciones a lo realmente sustentado.

3.3. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones no son concisas ya que hay términos muy generales . Estos términos son:
 - Un grupo heteroarilo , ya que no se especifica su tamaño o número de miembros que lo conforman.
 - Para cuando R11 y R12 o R14 y R15 o R16 y R17 o R48 y R49 o R51 y R52 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que le enlaza , un

anillo de 5 o 6 miembros . No se define si es aromático o no .

- La reivindicación 7 no es clara y es redundante , ya que se reclama nuevamente el compuesto sin aportar ninguna característica técnica adicional.
- La reivindicación 15 no es concisa en el sentido que existen múltiples posibilidades de composiciones obtenidas de combinar el compuesto de fórmula I con **otros medicamentos e ingredientes activos** . Se requiere al interesado definir o especificar los **otros medicamentos e ingredientes activos** que son relevantes para la invención.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se aclara que, de acuerdo al Art 25 , las reivindicaciones 1-7, 14-15 carecen de unidad de invención por lo siguiente:

Se distinguen los siguientes grupos de invención:

- Grupo I : Reivindicaciones 1-7, 14 . Compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que las contienen.
- Grupo II. Reivindicación 15 : Composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I con ingredientes activos adicionales.

Cada una de estas invenciones , es una invención distinta caracterizada por su propia característica técnica y no se encuentran tan unidas como para formar un concepto general inventivo único.

En especial la patentabilidad de grupo II depende del tipo y cantidad de los múltiples ingredientes activos que lo conforman, su interacción, co-acción, por ejemplo si crean sinergismo etc., y lo hace distinto de las composiciones del grupo I de invención que contienen sólo como ingrediente activo del compuesto de fórmula I.

En consecuencia, dado que las realizaciones preferidas de la invención reivindicada, manifiestan una falta evidente de un concepto inventivo común a todas ellas, toda vez que en el desarrollo y caracterización de la composición farmacéutica del compuesto de fórmula I se identifican núcleos estructuralmente diferentes , esta Dependencia recomienda realizar las modificaciones correspondientes .

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

- Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, el uso de las reivindicaciones 8-13, no es patentable.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24 de Marzo de 2003, 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 :

247

256

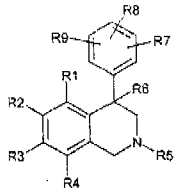
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO04-052088	4-FENIL-TETRAHIDRO-ISOQUINOLINAS SUSTITUIDAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, SU USO COMO MEDICAMENTO, Y MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENEN	03 de Junio de 2004.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1.Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

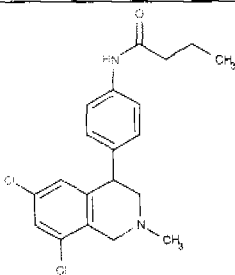
La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 05096255 se refiere a:
Compuestos de fórmula general (I)



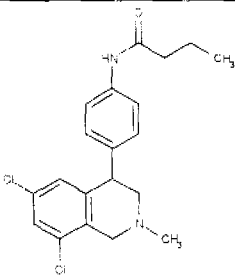
Para las reivindicaciones 1-4,7

D1 (folios 239-252) enseña compuestos derivados de 4-fenil tetrahidroisoquinolinas sustituidas caracterizados por inhibidores de NHE

SOLICITUD	D1
En donde: R ₂ y R ₄ es Cloro, R ₁ y R ₃ son hidrógeno. R ₉ y R ₈ son hidrógeno. R ₇ es -L-G, en donde L es O, y G es (CH ₂) _z -SO ₃ R ₃₄ en donde z es cero, R ₃₄ es hidrógeno. R ₆ es hidrógeno. R ₅ es -CH ₃ -	En donde: R ₂ y R ₄ es Cloro., R ₁ y R ₃ son hidrógeno. R ₉ y R ₈ son hidrógeno. R ₇ es -O _v -SO _w R ₂₃ , en donde v es cero, w es 2 y R ₂₃ es - OH. R ₆ es hidrógeno. R ₅ es -CH ₃ -



En donde:
R₂ y R₄ es Cloro., R₁ y R₃ son hidrógeno.
R₇ y R₉ son hidrógeno.
R₈ es -L-G, en donde L es -NR₃₀CO- y R₃₀ es hidrógeno, y G es C_{cc}H_{2cc+1} en donde C es 3.
R₆ es hidrógeno. R₅ es -CH₃-



R₂ y R₄ es Cloro., R₁ y R₃ son hidrógeno.
R₇ y R₉ son hidrógeno.
R₈ es NR₃₂COR₃₀, en donde R₃₂ es hidrógeno y R₃₀ es C_{cc}H_{2cc+1} en donde cc es 3
R₆ es hidrógeno. R₅ es -CH₃

Estos compuestos específicos de la anterioridad D1 (folios 246-252, reivindicación 1) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Si se mira el aparte descriptivo de la solicitud y la reivindicación 1 de dicha anterioridad, se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1- 4,7 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad

Para la composición farmacèutica de la reivindicación 14.

D1 (Folio 243) , enseña composiciones farmacèuticas de los compuestos de fórmula I, en forma de tabletas, grageas, càpsulas, soluciones acuosas, soluciones oleosas, grànulos.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 14 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad

8. Conclusión:

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

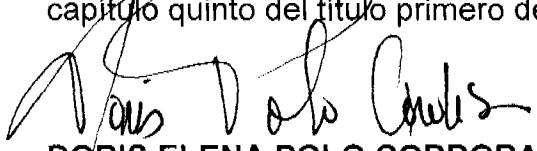
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO04-052088	1-4,7,14	Novedad.

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.

249

258

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.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones(E)

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

11
02/03

CONCEPTO TÉCNICO No. 177	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--