

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

259
230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-096255- -00007-0000

Fecha: 2009-05-13 15:31:08 Dep: 2020 NULORLACIONE
Trat: 11 PATENTE II Lve: 379 PASL NACIONAL II
Act: 444 RESPULSTAREQUE Folios: 20

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. **05.096.255**

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

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 1884 notificado por fijación en lista el 13 de febrero de 2009, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad de la solicitud

Título

Presento cambio de título en donde, siguiendo la recomendación de su despacho, se ha eliminado la frase "su uso como Medicamentos".

Descripción

- *Ese despacho considera que en la descripción no se muestra la ventaja técnica de las combinaciones de fórmula I con otras sustancias activas.*

Presento un nuevo pliego reivindicatorio en donde se ha eliminado la reivindicación 15 que definía la combinación de los compuestos de fórmula I con otros ingredientes activos.

260
251

- *Además, establece el oficio No. 1884 que los datos de la tabla 2 no se consideran representativos dadas las múltiples variables reivindicadas y sugiere sustentar con datos adicionales o restringir las reivindicaciones a lo realmente sustentado.*

Con el objeto de atender a esta observación, se ha limitado la nueva reivindicación 1 a los residuos de la reivindicación anterior 4 y, las reivindicaciones 2, 3 y 4 se han eliminado. De tal forma que la reivindicación 1 así restringida abarca un número limitado de compuestos, en particular, los residuos R5 y R6 se restringieron a metil e hidrógeno respectivamente. Adicionalmente, los residuos R1 a R4 y R7 a R9 se restringieron a una lista específica de grupos los cuales son similares en su actividad química comparados con los grupos que se presentan en diferentes posiciones en algunos de los ejemplos. Por ejemplo, si grupos con elevada electronegatividad como Cl son útiles, entonces, otros grupos electronegativos como F, Br, I NO₂, etc. serán también apropiados. Además, varios grupos hidroxilo, alcoxy o amino se probaron particularmente en la molécula G de los compuestos reivindicados. Dado que dichos residuos no cambian la actividad inhibitoria de los compuestos, en la opinión del solicitante, es de esperarse que tales grupos o grupos similares sean adecuados también en otras posiciones, por ejemplo: los residuos R1 a R4 y R7 a R9.

Dadas las limitaciones a la reivindicación 1, los datos de la tabla 2 sí son representativos puesto que se han limitado las variables antes reclamadas. Adicionalmente, presento una lista en donde se muestra la actividad inhibitoria de varios de los compuestos ejemplificados. Los valores de IC₅₀ que se reportan se determinaron de conformidad con la prueba presentada en las páginas 78 y 79 de la descripción. En consecuencia, las nuevas reivindicaciones tienen suficiente sustento descriptivo dado por los ejemplos de la descripción y la lista que adjunto para su referencia.

Reivindicaciones

- *Ese Despacho considera que las reivindicaciones comprenden términos muy generales*

Esta objeción se debe tener por superada ya que las modificaciones realizadas especifican la materia reivindicada. Más específicamente, según la nueva reivindicación 1, para cuando R48 y R49 ó R51 y R52 forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros, se especifica que dicho anillo es procedente del grupo 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1- piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 5-morfolinilo.

281
252

Adicionalmente, se eliminó la reivindicación 7 objetada por reclamar materia previamente reivindicada sin aportar características técnicas adicionales y, como se reporto antes, se eliminó la reivindicación 15 relativa a combinaciones del compuesto de formula I con otros ingredientes activos.

2. Unidad de Invención

Se ha subsanado la falta de unidad de invención toda vez que las reivindicaciones comprenden únicamente el grupo I señalado por el señor examinador.

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Atiendo a esta observación con la eliminación de las reivindicaciones objetadas 8 a 13 del capítulo reivindicatorio.

4. Novedad de la solicitud

El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la opinión de ese Despacho en cuanto a la novedad de los compuestos reivindicados. La nueva reivindicación no presenta ninguna superposición con los compuestos divulgados por D1 (CO04.052.088-WO03048129). Más específicamente, señalo las siguientes diferencias que presentan los compuestos de la nueva reivindicación 1 como respuesta a la comparación hecha por el señor examinador:

- z no se define como cero en la nueva reivindicación 1.
- En el residuo C_6H_{2z+1} dos o más grupos CH_2 siempre se reemplazan por O o por NR33.

En virtud de las diferencias mencionadas, se debe reconocer la novedad de los compuestos y composición de la solicitud ya el documento D1 no comprende todas y cada unos de las características técnicas de los compuestos tal y como se reivindican.

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

282
~ 53

En conclusión, solicito que se conceda el privilegio de patente a la presente invención toda vez que se han superado las objeciones sobre claridad, unidad de invención y novedad.

5. Anexos

Listado de valores IC₅₀ para varios de los compuestos ejemplificados en la solicitud

Nuevo pliego reivindicatorio

Formulario de Modificaciones

Tasa por modificación voluntaria

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

Calle 94 A No. 7A-09 Bogotá D.C.

Teléfonos: 6107420

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA**

Domicilio: **Frankfurt am Main, ALEMANIA**

Lugar de Constitución: **ALEMANIA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Calle 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 74 20** Fax: **610 0706**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

05.096.255

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio al cual solicito se conceda el privilegio de patente.

Presento cambio de título por **4-feniltetrahidroisoquinoleinas sustituidas, método para su producción y medicamento que las contiene**

⑥

Comprobante de pago No.

09 - 33,702

Fecha

07/05/2009

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

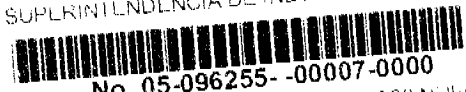
LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

264
255

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

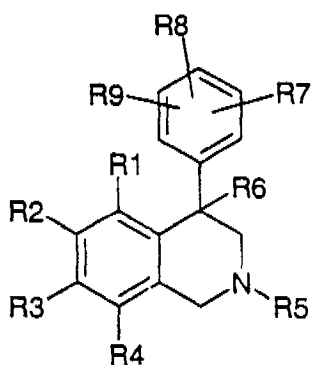


No. 05-096255- -00007-0000

Fecha: 2009-05-13 15:31:03 Dep. 2020 NULCRLACION:
Tra 11 PATENTEIYII Lve 379 PASLNACIONALI
Act. 444 RESPULSTAREQUE Folios 20

239
265
256REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



en la que:

cada uno de R1, R2, R3 y R4

es independientemente H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, NR14R15, CONR16R17, COOR18 u OCOR18;

R10 es CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH o NR11R12;

cada uno de R11 y R12

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

cada uno de R14 y R15

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

cada uno de R16 y R17

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

R18 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;R5 es CH₃;

R6 es H;

cada uno de R7, R8 y R9

es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, SO₃R60, COR47, COOR60, NR51R52 o un grupo -L-G:

R47 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃ o NR48R49;

cada uno de R48 y R49

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

o

R48 y R49

forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de 5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-

240
266
257

morfolinilo;

R60 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

cada uno de R51 y R52

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

o

R51 y R52

forman, junto con el átomo de nitrógeno que les enlaza, un anillo de
5 ó 6 miembros procedente del grupo de 1-pirrolilo, 1-piperidinilo, 1-
piperazinilo, 1-N-metilpiperazinilo y 4-morfolinilo;

L es -CH₂-, -O-, -NR30-, -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30-SO₂-, -
CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-, -NR30CO-NR31-, -
NR30COO-, -NR30CSNR31- o -NR30SO₂NR31-;

cada uno de R30 y R31

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

G es un grupo C_a(OR32)_xH_{2a+1-x} en el que uno o más grupos CH₂
pueden estar sustituidos por O o NR33,

C_b(OR32)_yH_{2b-1-y} en que uno o más grupos CH₂ pueden estar
sustituidos por O o NR33, C_cH_{2c+1} en que dos o más grupos CH₂
están sustituidos por O o NR33,

-(CH₂)_z-COOR34, -(CH₂)_z-SO₃R34, -(CH₂)_z-N⁺R35R36-R37 en que 1
ó 2 átomos de hidrógeno de las unidades -(CH₂)_z pueden estar
sustituidos por grupos OR32, -CR38R39-COOR40 o
CR38R39NR41R42;

a es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

x es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

R32 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

R33 es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

b es 3, 4, 5, 6 ó 7;

y es 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

c es 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

z es 1 ó 2;

cada uno de R34, R35, R36 y R37

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o
CH₂CF₃;

R38 es -(CH₂)_n-Y;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y es H, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono
de los que algunos o todos pueden estar fluorados y
en el que uno o más grupos CH₂ pueden estar

sustituidos por O, S o NR⁴³, o es COOR⁴⁴, CONR⁴⁵R⁴⁶, NHC(NH)NH₂, fenilo o heteroarilo, pudiendo estar sustituidos los radicales fenilo y heteroarilo con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo de CH₃, CF₃, OH, OCH₃ y NH₂;

cada uno de R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵ y R⁴⁶

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

R³⁹ es H;

R⁴⁰ es H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃ o CH₂CF₃;

cada uno de R⁴¹ y R⁴²

es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃ o COCH₂CF₃;

en el que al menos uno de los radicales R⁷, R⁸ y R⁹ ha de ser definido por el grupo -L-G,

y también sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

2 Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado del grupo de

N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

N-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

N-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanamida,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletil)urea,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bishidroxi-metiletil)urea,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,4,5-trihidroxi-6-hidroximetiltetrahidropiran-3-il)urea,

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil)}urea,

cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-trimetilamonio)}urea,

268
259

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2-propil)}urea,

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-carboxi-2-butil)}urea,

3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-benzamida,

3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-benzamida,

ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxi-
xipiónico,

ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]succínico,

ácido 2-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-4-succi-
námico,

N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guanidino-
2-pentil]urea,

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-
carboxi-2-butil)}urea,

{N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-2-
propil)}urea,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bishi-
droximetiletil)urea,

1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2,3,4,5,6-pentahidro-
xihexil)urea,

5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroxime-
tiletil)isofalamida,

5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bishidro-
ximetiletil)isofalamida,

5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-bis(2-hidroxi-1,1-bishidroxime-
tiletil)isofalamida,

5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahidro-
xihexil)isofalamida,

5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-
isofalamida,

ácido 2-[3-(1-carboxi-2-hidroxietilcarbamoil)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-
quinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxipropiónico,

N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-
pentanamida,

N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-
pentanamida,

2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-
il)propionamida,

269
260

2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,

{3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,

{3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

{3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,

ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,

ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,

[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,

[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,

[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo, y

[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo;

y sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo de

N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-

-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,

N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-

-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,

N-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-

-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,

N-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-

-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,

230
261

N-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-(2R,3S,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexanamida,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1-hidroxi-
 metiletil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bishidroxi-
 metiletil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-
 -2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-tri-
 hidroxi-6-hidroximetiltetrahidropiran-3-il)urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-sulfo-2-etil)}urea,
 cloruro de {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(etil-2-tri-
 metilamonio)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hidroxi-
 2S-propil)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-amino-
 carboxi-2S-butil)}urea,
 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
 -pentahidroxihexil)benzamida,
 3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-
 benzamida,
 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hi-
 droxipropiónico,
 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]suc-cíni-
 co,
 ácido 2-(S)-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-4-
 succinámico,
 N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-N'-[1-carboxi-5-guanidino-
 2S-pentil]urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-
 -aminocarboxi-2S-butil)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-4-
 -aminocarboxi-2S-butil)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hi-dro-
 xi-2S-propil)}urea,
 {N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-N'-(1-carboxi-3-hi-dro-
 xi-2S-propil)}urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(R)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis-hi-
 droximetiletil)urea,
 1-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-(S)-il)fenil]-3-(2-hidroxi-1,1-bis-hi-
 droximetiletil)urea,

1-[3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
 1-[3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1-hidroximetil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis(2-hidroxi-1,1-bishidroximetil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-bis(2-hidroxi-1,1-bishidroximetil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N,N'-bis((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)isofalamida,
 5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-isofalamida,
 ácido (S)-2-[3-((S)-1-carboxi-2-hidroxiethylcarbamoil)-5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)benzoilamino]-3-hidroxipropiónico,
 (S)-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-pentanamida,
 (S)-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-2-amino-5-guanidino-pentanamida,
 (S)-2-amino-N-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
 (S)-2-amino-N-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético, -
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4-il)fenil]ureido}acético,
 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acetato de etilo,
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[2-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
 ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]ureido}acético,

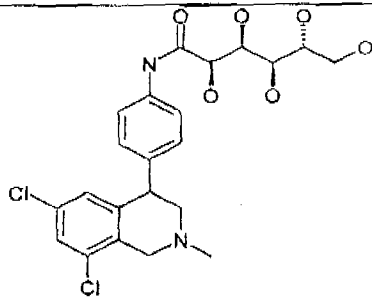
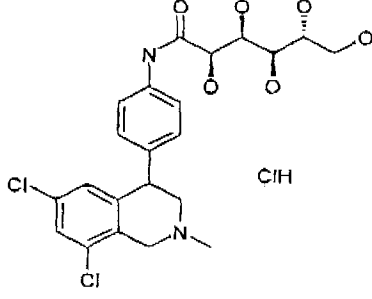
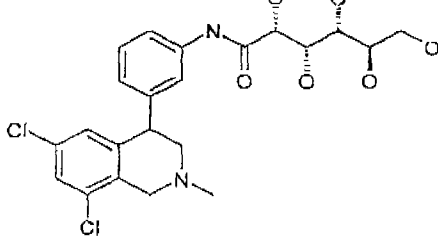
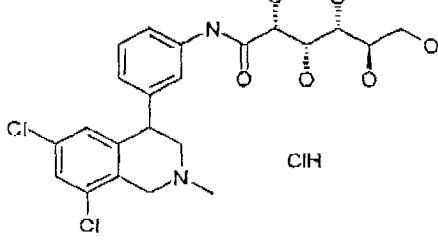
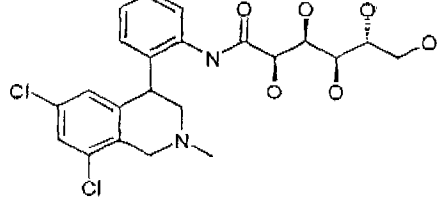
272
263

ácido {3-[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]ureido}acético,
[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
xietilo,
[4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
xietilo,
[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(R)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
xietilo, y
[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-4(S)-il)fenil]carbamato de 2-meto-
xietilo;
y sus trifluoroacetatos y sales farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición curativa para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3.

ANEXO: TETRAHIDROISOQUINOLEINAS

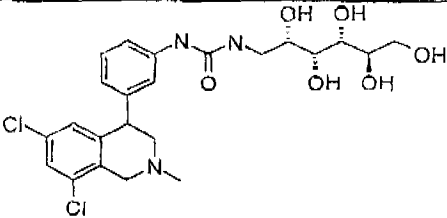
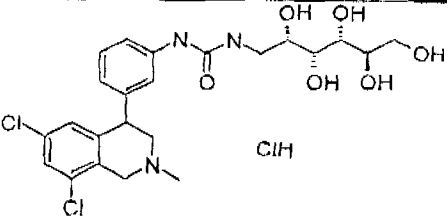
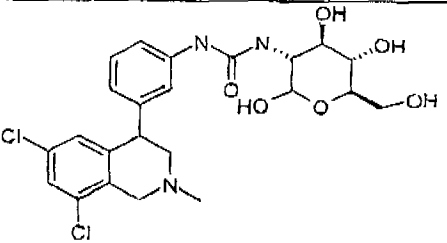
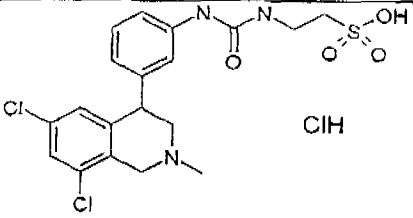
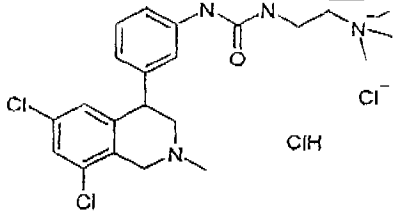
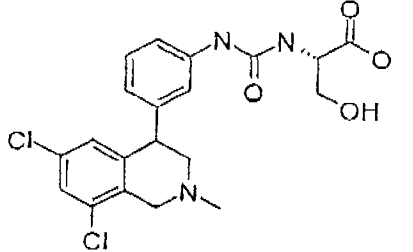
~~273~~
264

Ejemplo No.	Estructura	IC50
1		0,01869
1a		0,00124
2		0,00355
2a		0,00606
3		0,03855

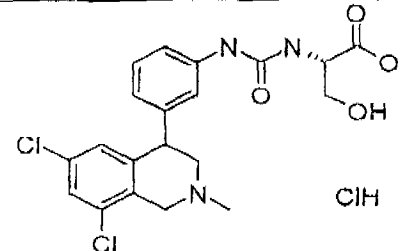
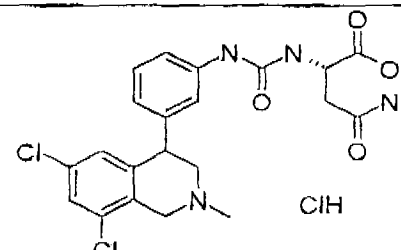
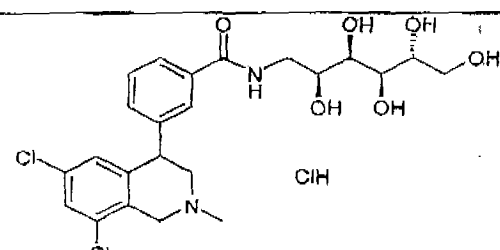
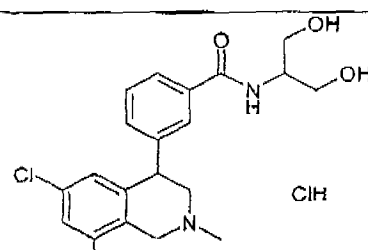
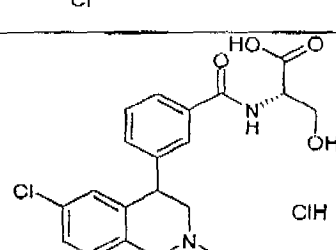
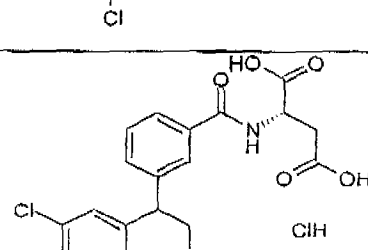
274
265

3a	 ClH	0,08827
4a		0,01972
5	 ClH	0,0201
6	 ClH	<0,0001
6a	 ClH	0,00013
7	 ClH	<0,0001
7a	 ClH	0,00231

275
266

8	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C2CN(C)CC2c3ccc(cc3)NC(=O)NCC(O)C(O)C(O)C(O)O</chem>	0,00027
8a	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C2CN(C)CC2c3ccc(cc3)NC(=O)NCC1OC(O)C(O)C1O</chem> ClH	0,00037
9	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C2CN(C)CC2c3ccc(cc3)NC(=O)NCC1OC(O)C(O)C1O</chem> ClH	<0,0001
10	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C2CN(C)CC2c3ccc(cc3)NC(=O)NCCS(=O)(=O)O</chem> ClH	0,01145
11	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C2CN(C)CC2c3ccc(cc3)NC(=O)NCCN(C)C</chem> ClH	0,00122
12	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C2CN(C)CC2c3ccc(cc3)NC(=O)NCC(=O)O</chem>	0,01453

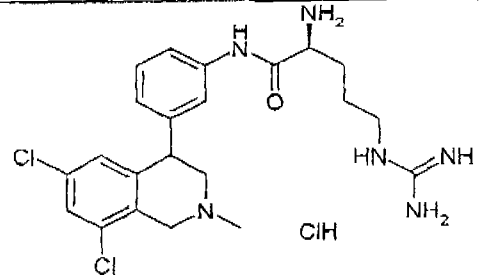
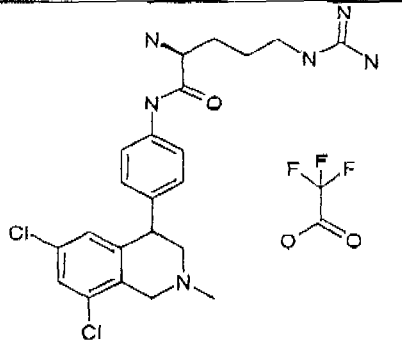
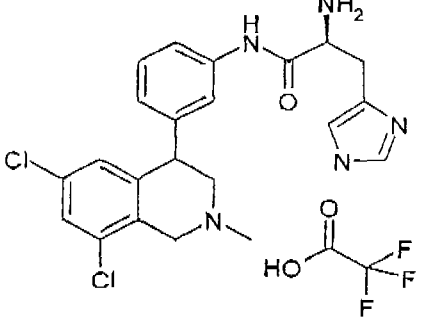
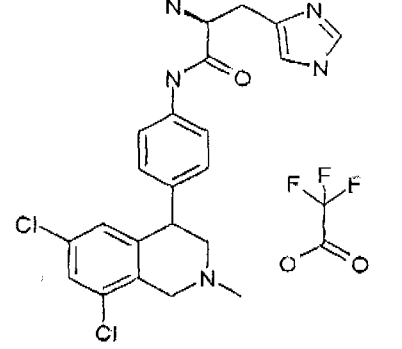
276
267

12a	 ClH	0,00827
13	 ClH	0,01759
14	 ClH	0,00162
15	 ClH	0,00663
16	 ClH	0,15936
17	 ClH	0,91271

277
260

18	 ClH	0,37394
19	 ClH	<0,0001
20	 ClH	0,00607
21	 ClH	0,00794
22	 ClH	<0,0001
23	 ClH	0,00018

278
269

30	 <chem>NC(=O)C(N)CCNC(=N)N</chem> <chem>ClH</chem>	0,00154
31	 <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>	0,02905
32	 <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>	0,01914
33	 <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>	0,00982

~~238~~
240

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 05096255

Clasificación Internacional (IPC): C07D217/16, A61K31/47.

Concepto Técnico No. 1550

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

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 78 a 155 (como se radicó inicialmente).

Reivindicaciones: Folios. 156 a 179 (como se radicó inicialmente).
Folios. 265 a 272 Primera modificación.

Prioridad: Folio 1 (24 de Marzo de 2003, DE 103 12 963.4).

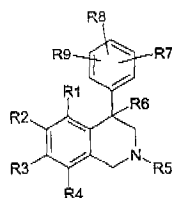
Respuesta del solicitante Folios 259 a 262 y Folios 273 a 278

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272.

**Título de la solicitud: 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLEINAS SUSTITUIDAS,
MÉTODO PARA SU PRODUCCION Y MEDICAMENTO QUE LAS CONTIENE.**

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

Reivindicaciones 1-3 : Un Compuesto de fórmula I.



Reivindicaciones 4 : Una composición que lo contiene.

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.

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción de los folios 78 a 155 cumple con el requisito de claridad o comprensión.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción.

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272 cumple con el requisito de unidad de invención.

No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272 sí es una invención.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272 sí es patentable.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272 sí es una invención.

Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

- No se presentaron oposiciones.

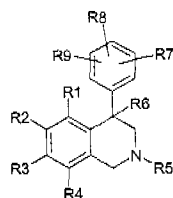
Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24-03-2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior: No se encontró documento alguno que afecte la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1 a 4 se refieren a un Compuesto de fórmula I y composiciones que los contienen.



Como resultado de dicho estudio se encontró compuestos que son diferentes en los sustituyentes sobre el grupo fenil; por lo tanto las reivindicaciones 1 a 4 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

- Las reivindicaciones 1 a 4 reclaman compuestos derivados 4-Feniltetrahidroisoquinoleinas y composiciones que las contienen, caracterizados por inhibidores de NHE.
- El estado de la técnica también describe compuestos derivados de 4-Feniltetrahidroisoquinoleinas y composiciones que las contienen, caracterizados por inhibidores de NHE.
- Sin embargo los compuestos y sus composiciones reclamados en la actual solicitud se consideran inventivos porque conservan su actividad como inhibidores NHE.

Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 265 a 272 sí tiene Aplicación Industrial.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 259 a 262 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 253 a 258, en donde se demuestra de manera clara y evidente la novedad y el nivel inventivo de la solicitud.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **conceder** las reivindicaciones: 1 a 4 (folios: 265-272).

Con base en las reivindicaciones 1-4, este despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: “ **Compuestos derivados de 4-feniltetrahidroisoquinoleinas caracterizados por ser inhibidores de NHE y composiciones que los contienen**”.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1550	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
------------------------------	--