

CAVELIER

ABOGADOS

www.caveller.com
caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8650
0880 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

493
496
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-124380-00002-0000
Fec: 2006-08-27 17:11:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENYU
Eve: 370 FASENACIONALN
Adi 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.124.380
Asunto : Solicitud de patente para: PREPARACIÓN Y USO
DE DERIVADOS DE ALQUILARIOLO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD
Solicitante : BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION
Fecha solicitud : 7 de diciembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 4599, notificado por fijación en lista de 28 de abril de 2006.

2. Mediante el Oficio No. 4599 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. Traducción de los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional: Acompaño con este escrito una copia del Reporte de Examen Preliminar Internacional y su anexo, junto con la correspondiente traducción al español.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente de invención, atentamente solicito que se continúe con su tramitación.

Bogotá, 27 JUN 2006
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14125-841-010-1
JGG/JGG/ID-000082/WPC14125
Cns M-2006-00006475

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 14 NOV 2005

WIPO

PCT

494

Applicant's or agent's file reference 5161-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US04/14036	International filing date (day/month/year) 06 May 2004 (06.05.2004)	Priority date (day/month/year) 09 May 2003 (09.05.2003)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C07D 235/30; A61K 31/4168 and US Cl.: 548/307.4; 514/395		
Applicant BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>1</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 04 November 2004 (04.11.2004)	Date of completion of this report 12 October 2005 (12.10.2005)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>James L. Coppins</i> Telephone No. (571) 272-1600	

Form PCT/PEA/409 (cover sheet) (April 2003)

498
495

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into English, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
pages 1-158, 160 and 161 as originally filed/furnished
pages* 159 received by this Authority on 06 October 2004/06.10.2004
pages* NONE received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
pages 162-184 as originally filed/furnished
pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____
- ☒ the drawings:
pages NONE as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on _____
pages* NONE received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/figs NONE
- ☒ the sequence listing (specify): NONE
- ☒ any table(s) related to the sequence listing (specify): NONE

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(e)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/IB04/14036

496

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application☒ claims Nos. 1-7 and 9-35

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-7 and 9-35 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Please See Continuation Sheet

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.☐ See Supplemental Box for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US04/14036

50
497

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)

Claim 1 meets the criteria set out in PCT Article 33(2) and (3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant claimed benzimidazole-amino-biphenyl compounds. The closest relevant art, US 6,110,939, Janssens et al, teaches similar benzimidazole-amino-biphenyl compounds, but does not teach the same compounds as instantly claimed, nor does it suggest the compounds as DGAT-1 inhibitors.

Claim 1 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in the pharmaceutical industry as DGAT-1 inhibitors, for example, for treating obesity or diabetes.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

III. 1d. Subject matter which does not require an international preliminary examination. Description, claims or drawings that are so unclear that no meaningful opinion could be formed:
In these claims, the numerous variables (e.g. R1-R9, A, Q, W, a, m, p, etc.), their voluminous complex meanings, their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first named compound of claim 1.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPOUNDS

[426] In order that this invention may be better understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustration only, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any manner. All publications mentioned herein are incorporated by reference in their entirety.

[427] Demonstration of the activity of the compounds of the present invention may be accomplished through *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* assays that are well known in the art. For example, to demonstrate the efficacy of a pharmaceutical agent for the treatment of obesity and related disorders, the following assays may be used.

Evaluation of Compound Effect on the Inhibition of DGAT-1 Enzyme Activity

[428] The human DGAT-1 gene (see, e.g., U.S. Patent No. 6,100,077) was isolated from a human cDNA library by PCR. Recombinant AcNPV baculovirus was constructed in which the gene for occlusion body forming protein polyhedrin was replaced with the DGAT-1 gene. The DGAT-1 gene sequence was inserted into the AcNPV genome 3' to the polyhedrin promoter sequence placing DGAT-1 under the transcriptional control of the polyhedrin promoter. *Spodoptera frugiperda*-derived Sf9 insect cells were infected with DGAT-1-containing recombinant baculovirus at the multiplicity of infection of 5 and harvested 48 h post-infection. DGAT-1-expressing insect cells were homogenized in 10 mM Tris, 250 mM sucrose, pH 7.5 at the concentration of 100 mg of wet cell biomass per mL. The homogenate was centrifuged at 25,000 g for 30 minutes. The 25,000 g pellet was discarded and the supernatant was centrifuged at 100,000 g for 1 h. The 100,000 g supernatant was discarded and the 100,000 g DGAT-1-containing membrane pellet was re-suspended in 10 mM Tris, 50% (v/v) glycerol pH 7.5.

[429] DGAT-1 enzyme activity was determined by a phase partitioning protocol. Specifically, DGAT-1 containing membranes were incubated in 20 μ M didecanoyl glycerol, 5 μ M ^{14} C-decanoyl-CoA, 2 mM $MgCl_2$, 0.04% BSA, 20 mM HEPES, pH 7.5 buffer in the presence of varying concentrations of inhibitors. Assays were performed in 100 μ l volumes in 96-well microtiter plates 0.5 μ g total membrane protein per well. The assay was initiated by substrate and mixed gently for 1 h at ambient temperature. Activity was quenched by the addition of 25 μ l of 0.1% phosphoric acid solution. Selective extraction of the hydrophobic tridecanoylglycerol product was accomplished by the addition of 150 μ l phase partitioning scintillation fluid Microscint® (Packard, Inc.) and vigorous mixing for 30 minutes. Quantification of the product was accomplished by a MicroBeta® scintillation counter (Wallac, Inc.) after settling for approximately 16 h at ambient temperature.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT

500 503

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación sobre Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 5161-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver Formato PCT/IPEA416	
Solicitud internacional No. PCT/US04/14036	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 8 de mayo de 2004 (08.05.2004))	Fecha de prioridad (día/mes/año) 9 de mayo de 2003 (09.05.2003)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 235/30; A61K 31/4168 Y US CL: 548/307.4; 514/395		
Solicitante BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.		
2. Este INFORME consta de una total de <u>5</u> hojas, incluyendo la portada		
3. Este informe también contiene ANEXOS que comprenden:		
a. ☐ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) en total <u>1</u> hojas; las cuales se relacionan con		
☐ Hojas con la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, que han sido modificados y que son la base de este informe, y/o hojas que contienen rectificaciones aceptadas por la Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)		
☐ Hojas que reemplazan hojas anteriores, las cuales contienen sin embargo modificaciones de acuerdo con las razones del campo No. 1, punto 4 y campo adicional según la Interpretación de la administración, que se salen del contenido de divulgación de la solicitud internacional en la versión originalmente presentada.		
b. ☐ (enviados a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indique el tipo y número de medio(s) de registro electrónico(s)) _____, que contienen un listado y/o tablas de secuencia relativos al mismo, únicamente en formato legible por computador, según se indica en la Casilla Complementaria relativa a Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:		
☒	Casilla No. 1	Fundamentos del Informe
☐	Casilla No. 2	Prioridad
☒	Casilla No. 3	No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
☐	Casilla No. 4	Carencia de unidad de la invención
☒	Casilla No. 5	Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
☐	Casilla No. 6	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. 7	Ciertos defectos de la solicitud internacional
☐	Casilla No. 8	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 4 de noviembre de 2004 (04.11.2004)		Fecha de terminación de este reporte 12 de octubre de 2005 (12.10.2005)
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Comisionado para Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703)305-3230		Funcionario Autorizado Janet L. Coppins Teléfono No. (571)272-1600

Formato PCT/IPEA409 (portada) (abril 2005)

501 504

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD

Casilla No. 1 Base del Informe

1. Respecto al idioma el informe se basa en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada.
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en Inglés, el cual se trata del idioma de una traducción presentada para el siguiente propósito:
 - ☐ búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (bajo Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte está basado en (Se hace referencia en este informe a las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según el Artículo 14 como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe):

- ☐ La solicitud internacional como fue originalmente presentada
- ☒ La descripción:
páginas 1-158, 160 y 161 en la versión originalmente presentada.
páginas* 159 recibidas por esta Administración el 6 de octubre de 2004 (06.10.2004)
páginas* NINGUNA recibidas por esta Administración el _____
- ☒ Las reivindicaciones:
páginas 162-184 en la versión originalmente presentada.
páginas* NINGUNA como fueron modificadas (junto con cualquier declaración) bajo el Artículo 19
páginas* NINGUNA recibidas por esta Administración el _____
páginas* NINGUNA recibidas por esta Administración el _____
- ☒ Los dibujos:
páginas NINGUNO en la versión originalmente presentada.
páginas* NINGUNO recibidas por esta Administración el _____
páginas* NINGUNO recibidas por esta Administración el _____
- ☐ un listado de secuencia y/o tablas correspondientes adicionales – ver campo adicional con relación al listado de secuencia.

3. ☒ Con base en las modificaciones se suprimieron los siguientes documentos:
- ☒ Descripción, páginas NINGUNA
 - ☒ Reivindicaciones, números NINGUNA
 - ☒ Dibujos; Hoja/aparte NINGUNO
 - ☒ Listado de Secuencia (Datos específicos) NINGUNA
 - ☒ Tablas correspondientes al listado de secuencias adicionales (Datos específicos) NINGUNA

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en el Campo Suplementario (Regla 70.2(c)).
- ☐ Descripción, páginas _____
 - ☐ Reivindicaciones, números _____
 - ☐ Dibujos; Hoja/aparte _____
 - ☐ Listado de Secuencia (Datos específicos) _____
 - ☐ Tablas correspondientes al listado de secuencias adicionales (Datos específicos) _____

* Si el punto 4 aplica, cualquier hoja de reemplazo deberá ser referida con la indicación "Reemplazo".
Formato PCT/IPEA/409 (Casilla No. 1) (abril 2005)

502 505

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD

Casilla No. III No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial
Las cuestiones acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, tener nivel inventivo (que no sea obvia), o tener aplicación industrialmente no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 1-7 y 9-35

debido a que:

- ☐ la mencionada solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ hacen relación al siguiente objeto que no requiere examen preliminar internacional (especificar):
- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*Indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 1-7 y 9-35 son tan confusas que no es posible formar un concepto significativo (especifique):
Por favor Ver la Hoja de Continuación
- ☐ las reivindicaciones, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ están tan inadecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*).
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____
- ☐ no ha sido posible formar una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante omitió dentro del término de tiempo establecido:
- ☐ presentar un listado de secuencia por escrito que cumpla con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicho listado no estuvo disponible para la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en una forma y manera aceptable para la misma.
- ☐ presentar un listado de secuencia en formato electrónico que cumpla con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicho listado no estuvo disponible para la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en una forma y manera aceptable para la misma.
- ☐ Pagar la tasa de presentación extemporánea obligatoria por la presentación de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de conformidad con las Reglas 13ter..1(a) o (b) y 13ter. 2.
- ☐ no ha sido posible formar una opinión significativa sin las tablas correspondientes al listado de secuencia; el solicitante no presentó dentro del término de tiempo establecido dichas tablas en un formato electrónico que cumpla con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en una forma y manera aceptable para la misma.
- ☐ las tablas correspondientes al listado de secuencias de amino ácidos y/o nucleótidos, si únicamente fue presentado en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja separada para información adicional

503 *ab*

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD

Casilla No. V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación Industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	8	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	8	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	8	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

La reivindicación 8 cumple con los criterios establecidos en el artículo 33(2) y (3) del PCT debido a que el estado anterior de la técnica no enseña o sugiere claramente los presentes compuestos benzimidazol-amino-bifenil reivindicados. La anterioridad relevante más cercana, US 8,110,939, Janssens et al, enseña compuestos benzimidazol-amino-biarios similares pero no enseña los mismos compuestos como han sido reivindicados en el presente ni sugiere a los compuestos como inhibidores de DGAT-1.

La reivindicación número 8 cumple con los criterios en el artículo 33(4) del PCT y por consiguiente tiene aplicación industrial debido a que el objeto reivindicado puede ser producido o usado en la industria farmacéutica como inhibidores de la DGAT-1, por ejemplo para el tratamiento de la obesidad o la diabetes.

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD

Casilla complementaria

En el evento que no haya espacio suficiente en cualquiera de las casillas anteriores.

Continuación de:

III. 1d. Objeto que no requiere un examen preliminar internacional. Descripción, reivindicaciones o dibujos que son tan confusos que no es posible formar una opinión significativa:

En estas reivindicaciones, la numerosas variables (por ejemplo R1-R9, A, Q, W, n,m,p etc.) sus voluminosos significados complejos, sus aparentemente infinitas permutaciones y combinaciones hacen virtualmente imposible determinar el alcance completo y entero significado del objeto reivindicado. Como se presentó, no se puede considerar que el objeto reivindicado tenga una descripción clara y concisa para el cual se busque protección y como tal las reivindicaciones relacionadas no cumplen con los requisitos del artículo 6 del PCT. Por consiguiente es imposible efectuar una búsqueda significativa para las mismas. Se realizará una búsqueda en la primera invención discernible en las reivindicaciones, la cual es el primer compuesto nombrado de la reivindicación número 8.

SOS

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS

[426] Con el fin de que ésta invención pueda ser entendida más claramente, se establecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos únicamente son para ilustración y no deben ser interpretados de ninguna forma como una limitación del alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en el presente se incorporan por referencia en su integridad.

[427] La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede ser efectuada a través de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son bien conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados, se pueden usar los siguientes ensayos.

Evaluación del Efecto del Compuesto en la Inhibición de la Actividad de la Enzima DGAT-1

[428] El gen humano de la DGAT-1 (*ver por ejemplo* Patente de Estado Unidos No. 6,100,077) fue separado de una biblioteca de ADNc humano por PCR. Un baculovirus AcNPV recombinante fue construido en el cual el gen para la formación de la proteína polihedrina de oclusión corporal fue reemplazado por el del gen DGAT-1. La secuencia del gen DGAT-1 fue insertada en el genoma 3' del AcNPV en la secuencia promotora de polihedrina colocando al DGAT-1 bajo el control transcripcional del promotor de polihedrina. Células de insecto Sf9 derivadas de la *Spodoptera frugiperda* fueron infectadas con el baculovirus recombinante que contenía el DGAT-1 en la multiplicidad de infección de 5 y cultivados 48 h post infección. Las células de insecto con expresión DGAT-1 fueron homogeneizadas en 10mM Tris, 250 mM de sacarosa, pH de 7.5 con la concentración de 100 mg de biomasa de células húmedas por mL. El homogenado fue centrifugado a 25,000 por 30 minutos. La paleta de 25,000 g fue descartada y el supernatante fue centrifugado a 100,000 g por 1 h. El supernatante 100,000 g fue descartado y la paleta con membranas que contenía DGAT-1 de 100,000 g fue re-suspendida en 10 mM Tris, 50% (v/v) glicerol pH 7.5.

[429] La actividad enzimática del DGAT-1 fue determinada por medio de un protocolo de partición de fase. Específicamente membranas de contenían DGAT-1 fueron incubadas en 20μM didecanoil glicerol, 5 μM ¹⁴C-decanoil-CoA, 2mM MgCl₂, 0.04% BSA, 20 mM HEPES, amortiguador de pH 7.5 en la presencia de concentraciones variables de inhibidores. Se realizaron ensayos en volúmenes de 100 μl en microplacas de 96 fosas con 0.5 μg de proteína de membrana total por fosa. El ensayo fue iniciado por sustrato y mezclado suavemente por 1 hora a temperatura ambiente. La actividad fue extinguida por la adición de 25 μl de solución de ácido fosfórico al 0.1%. La extracción selectiva del producto tridecanoliglicerol hidrofóbico fue realizada por la adición de 150 μl de fluido de centelleo de partición de fase Microscint® (Packard, Inc.) y mezcla vigorosa por 30 minutos. La cuantificación del producto fue efectuada por un contador de centelleo MicroBeta® (Wallac, Inc.) después de reposar por aproximadamente 16 h a temperatura ambiente.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SOC

Folio 309

2020
Bogotá D.C.,

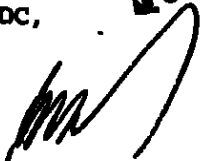
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	05 124380
	Solicitud internacional	US2004/014036
	Fecha inicio fase nacional	09/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1492
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

19 OCT. 2006


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10