



100045 北京市西城区月坛南街 14 号月新大厦 中国商标专利事务所有限公司 徐小琴	发文日 2008 年 10 月 17 日
申请号: 200580006491X	
申请人: 埃科特莱茵药品有限公司	
发明名称: 经取代的 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物	

第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

- 应申请人提出的实审请求, 根据专利法第 35 条第 1 款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。
 根据专利法第 35 条第 2 款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行审查。
- 申请人要求以其在:
 - EP 专利局的申请日 2004 年 03 月 01 日为优先权日,
 - 专利局的申请日 年 月 日为优先权日,
 - 专利局的申请日 年 月 日为优先权日。
- 申请人于 年 月 日和 年 月 日以及 年 月 日提交了修改文件。
 经审查, 申请人于 年 月 日提交的 不符合专利法实施细则第 51 条第 1 款的规定。
- 审查是针对原始提交的国际申请的中文译文进行的。
 - 审查是针对下述申请文件进行的:
 - 说明书 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
 - 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
 - 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
 - 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
 - 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
 -
 - 权利要求 第 项, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
 - 第 项, 按照依据专利合作条约第 19 条规定所提交的修改文件的中文文本;
 - 第 项, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
 - 第 项, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
 - 第 项, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
 - 第 项, 按照 年 月 日所提交的修改文件。
-
- 附图 第 页, 按照进入中国国家阶段时提交的国际申请文件的中文文本;
- 第 页, 按照专利性国际初步报告附件的中文文本;
- 第 页, 按照依据专利合作条约第 28 条或 41 条规定所提交的修改文件;
- 第 页, 按照依据专利法实施细则第 51 条第 1 款规定所提交的修改文件;
- 第 页, 按照 年 月 日所提交的修改文件。



本通知书引用下述对比文件(其编号在今后的审查过程中继续沿用):

编号 文件号或名称 公开日期 (或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

- 申请的内容属于专利法第 5 条规定的不予授予专利权的范围。
- 说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。
- 说明书不符合专利法第 33 条的规定。
- 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 18 条的规定。

关于权利要求书:

- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求 1-14 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求 不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求 属于专利法第 25 条规定的不予授予专利权的范围。
- 权利要求 1, 11-14 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 2 条第 1 款的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 13 条第 1 款的规定。
- 权利要求 9, 11 不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- 权利要求 不符合专利法实施细则第 23 条的规定。

分案的申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

- 申请人应按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。
- 申请人应在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。
- 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。

7. 申请人应注意下述事项:

- (1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应在收到本通知书之日起的肆个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请将被视为撤回。
- (2) 申请人对其申请的修改应符合专利法第 33 条的规定, 修改文本应一式两份, 其格式应符合审查指南的有关规定。
- (3) 申请人的意见陈述书和 / 或修改文本应邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。
- (4) 未经预约, 申请人和 / 或代理人不得前来国家知识产权局专利局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 2 页, 并附有下述附件:

引用的对比文件的复印件共 1 份 11 页。

审查员: 谢蓉(9617)
2008 年 10 月 6 日

审查部门 审查协作中心



第一次审查意见通知书正文

申请号：200580006491X

第一次审查意见通知书正文

本发明专利申请涉及通式I化合物及其药学应用。本申请权利要求共14项，其中权利要求1-9要求保护化合物，权利要求10要求保护药物组合物，权利要求11-14要求保护化合物的制药用途。经审查，现提供意见如下：

有关创造性

权利要求1要求保护式I化合物，对比文件1（CN1416420A）中公开了一类作为 OREXIN受体的拮抗剂（见通式I），其中公开了具体的化合物（见说明书第42页实施例35），其与本申请权利要求1请求保护的化合物的区别在于：(a)本申请中的化合物与异喹啉1位相连的是4-三氟甲基-乙基或2-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-乙基，而对比文件1中则是苄基，(b)本申请中的化合物与乙酰基 α 相连的是苯基，而对比文件1中为氢，(c)本申请中的化合物与N相连的是烷基，而对比文件1中为2-甲基-苄基。在对比文件1的通式I中定义（见说明书第3-4页）： R^5 可为芳烷基，芳基可为苯基，且苯基可被三氟甲基取代， R^7 可为芳基，芳基可为苯基， R^{10} 可为低烷基。基于上述教导，本领域的技术人员在寻求可用作 OREXIN受体拮抗剂的化合物时，容易想到在对比文件1公开的具体化合物的基础上适当改变化合物中的取代基，从而得到本申请权利要求1请求保护的技术方案，并且从说明书中无法看出这些基团的引入能否带来意想不到的技术效果。因此权利要求1相对于对比文件1不具有突出的实质性特点，不符合专利法第二十二条第三款的规定。

同理，权利要求2-8不符合专利法第二十二条第三款的规定。

权利要求10要求保护药物组合物，权利要求11-14要求保护化合物的制药用途，对比文件1中公开了化合物可用于药物组合物以及化合物的制药用途，其与本申请的区别仅在于化合物不同。故在权利要求1不具有创造性的情况下，权利要求10-14也不具有创造性，不符合专利法第二十二条第三款的规定。

有关专利法第二十六条第四款的规定

权利要求1请求保护化合物的溶剂复合物。只有在说明中充分公开，即作出了清楚、完整的说明，使得所属技术领域的技术人员能够实现，从而满足了专利法第二十六条第三款规定的技术内容，才能够作为权利要求书保护范围的依据。对于化合物的溶剂合物，应相应公开其制备方法、制备实施例及所得溶剂合物的理化参数，以证明申请人在这方面作了相应的研究工作。而在本申请说明书中，仅提到溶剂合物这一名词，这样的描述无法满足专利法对说明书充分公开的要求，因此式I化合物的溶剂合物在说明书中公开不充分，申请人不能在说明书中公开不充分的内容作为支持权利要求的依据，由此导致权利要求1得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

权利要求11请求保护化合物在制备治疗如下疾病的药物中的用途：抑郁、焦虑、成瘾、强迫症·····。上述病症均与多种作用机理相关，而在本申请说明书中仅公开了所述化合物作为食欲素（OREXIN）受体拮抗剂的活性数据。由于作用机理和临床病症往往存在复杂的交叉关系，同一作用机理会涉及多种临床病症，同一临床病症也会与多种作用机理相关。因此本领域的技术人员无法从说明书中推知所述化合物也可治疗由其它病因引起的上述疾病。因此权利要求11得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。同理，权利要求12-14得不到说明书的支持，不符合专利法第二十六条第四款的规定。

其它

权利要求9请求保护通式I化合物，进一步限定其用作医药品，上述用途限定对于化合物的结构不会带来任何的影响，故权利要求9请求保护的范围与权利要求1完全相同，由此导致权利要求不简洁，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

权利要求11中出现“例如”、“诸如”以及括号，上述措辞与符号导致权利要求保护范围不清楚，不符合专利法实施细则第二十条第一款的规定。

基于上述理由，以目前文本提交的本申请，不能被授予专利权，若申请人不能在指定期限内陈述本申请具有创造性的理由，并对申请文件进行必要的修改，本申请将被驳回。

审查员：谢蓉

代码：9617

初审程序 授权后程序


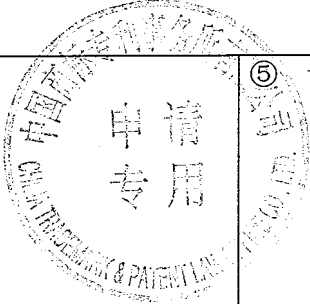
实审程序

意见陈述

电子档案10
20090504

CHA1V060012832

请按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200580006491.X	申请日 2005年2月23日	
	发明创造名称 经取代的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉衍生物	 05806491X	
	当事人 <input checked="" type="checkbox"/> 申请人或专利权人	埃科特莱茵药品有限公司	
② 对专利局 <u>2008</u> 年 <u>10</u> 月 <u>17</u> 日作出的上述 <input checked="" type="checkbox"/> 专利申请 的 <input type="checkbox"/> 专利			
<u>第一次审查意见</u> 通知书, 陈述意见如下:			
(见附页)			
共 4 页			
③ 附件清单			
权利要求书第 1—3 页替换页 (共 2 份, 每份 2 页)			
④ 当事人或代理机构签章	⑤ 专利局处理意见		
 2009年04月29日	年 月 日		

尊敬的审查员：

针对第一次审查意见，申请人陈述意见如下：

1. 申请人修改了权利要求书，其中，删除了权利要求 1—7，将权利要求 8 修改为新的权利要求 1，并删除了原权利要求 8 限定的第二个化合物。新权利要求 1 能够得到实施例 2 的支持。
2. 新权利要求 2 要求保护的是新权利要求 1 要求保护的化合物的自由碱。
3. 新权利要求 3 要求保护的是新权利要求 1 所述化合物的具体的盐，新权利要求 3 是依据说明书第 4 页第 10—14 行内容进行限定的。
4. 新权利要求 4 可以得到实施例 2 特别是说明书第 28 页程序 III 的支持。
5. 新权利要求 5 可以得到实施例 2 特别是说明书第 28 页程序 III 的支持。
6. 申请人删除了原权利要求 11。
7. 原权利要求 12 修改为新权利要求 7。
8. 原权利要求 13 修改为新权利要求 8。
9. 原权利要求 14 修改为新权利要求 10。

关于创造性的意见陈述：

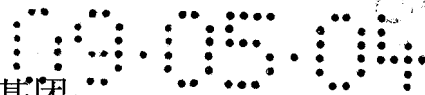
针对对比文件 1（CN1416420A；对应于国际检索报告的 D1/WO2001/068609）

新权利要求 1 限定的具体化合物可以认为是针对对比文件 1 的新选择。相比于新权利要求 1，对比文件 1 限定了一个很宽的范围，包含了很多化合物。

现有技术并没有教导、建议或者提示本领域普通技术人员，本领域普通技术人员无法预选新权利要求 1 限定的化合物。因此，相对于现有技术，新权利要求 1 要求保护的化合物是非显而易见的。

新权利要求 1 的化合物（即 (2R)-2-((1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-甲基-2-苯基-乙酰胺）具有以下结构特征：

- 1) . 在 6 和 7 位被两个甲氧基取代的 3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基部分；
- 2) . 与对比文件 1 的取代基 R5/R6 对应的苯基-乙基基团；
- 3) . 在苯基-乙基基团的苯环对位的取代基三氟甲基；
- 4) . 与对比文件 1 的取代基 R7/R8 对应的未取代的苯环；



- 5). 与对比文件 1 的取代基 R9/R10 对应的甲基基团;
- 6). 特定的构型。

对比文件 1 (CN1416420A) 与本发明相比公开了大量的化合物, 对比文件 1 以 341 个具体的实施方案公开了 341 个化合物, 这些化合物具有以下结构特征:

- 1). 多数化合物含有在 6 和 7 位被两个甲氧基取代的 3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基部分;
- 2). 在对比文件 1 公开的三个具体的实施方案 (实施例 110, 111, 112) 中, 的取代基 R5/R6 对应苯基-乙基基团, 这里所述的苯基-乙基基团是未取代的。
- 3). 对比文件 1 的取代基 R5/R6 任意一个, 其芳烷基的苯环上, 没有在取代基三氟甲基。也就是说对比文件 1 没有公开在芳烷基的苯环上有三氟甲基取代基的实例。
- 4). 对比文件 1 公开了两个具体实例 (实施例 4, 5), 其中对应于对比文件 1 的取代基 R7/R8 中的一个苯环;
- 5). 对比文件 1 公开了三个具体实例 (实施例 5, 75, 105), 其中对应于对比文件 1 的取代基 R9/R10 中的一个小的取代基 (例如烷基); 没有化合物实例公开在此位置是甲基。

现有技术对比文件 1 既没有公开权利要求 1 特定结构特征的化合物, 在其具体的实施方案中也没有教导或者建议或者给出启示涉及本发明权利要求 1 的化合物。事实上, 与现有技术相比, 本发明权利要求 1 的化合物至少有三个结构特征与现有技术公开的化合物不一样。

因此, 根据现有技术公开的大量化合物, 选择出本发明特定取代基和结构的化合物, 是非显而易见的。权利要求 1 相对于对比文件 1 是非显而易见的。

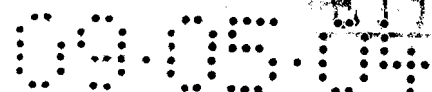
此外, 本发明权利要求 1 的化合物现在用于治疗失眠已进入临床 III 期阶段 (详情请参见公司网站: www.actelion.com)。

因此，新修改的权利要求 1 要求保护的具体化合物与现有技术相比是非显而易见的，现有技术的普通技术人员根据对比文件 1 公开的内容，无法实现本发明。新修改的权利要求 1 要求保护的具体化合物具有突出的实质性特点和显著进步。符合专利法关于创造性的相关规定。

在新修改的权利要求 1 具有创造性的前提下，修改后权利要求 2-10 也符合专利法关于创造性的相关规定。

针对审查意见中关于专利法第 26 条第 4 款的规定：

对于修改后的权利要求 8-10，申请人不能接受审查意见。新修改后的权利要求 8-10 可以得到说明书的支持。根据说明书第 1 页 8-19 行公开的内容，其引用的科学论文表明，本发明修改后的权利要求 8-10 要求保护的用途不是单纯的假设，是有理论依据的。该科学文献说明了食欲素(orexins)可以调节饮食，也有调节睡眠和失眠的作用。此外，新修改后的权利要求 8-10 目前涉及的权利要求 1 要求的具体化合物针对失眠治疗已进入第 III 期临床试验阶段。因此，申请人认为新修改后的权利要求 8-10 可以得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。



权 利 要 求 书

D.N.CHA1V060012832

1. 化合物(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺, 或者其药学上可接受的盐。
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺。
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺药学上可接受的盐, 其药学上可接受的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、双羟酸盐、硬脂酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐或三氟乙酸盐。
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺盐酸盐。
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺盐酸盐结晶, 所述结晶通过以下方式得到:
 - a) 将(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(100 mg)、甲苯-4-磺酸(S)-甲基胺甲酰基-苯基-甲基酯(100 mg)及二异丙基乙胺(0.065 mL)的丁酮(5.0 mL)溶液加热回流3天且冷却至室温;
 - b) 添加乙酸乙酯且将该混合物用饱和NaHCO₃水溶液及盐水洗涤;
 - c) 用Na₂SO₄干燥有机层且在真空中移除溶剂;
 - e) 将THF(2.0 mL)及在异丙醇中的HCl溶液(5-6 M, 0.10 mL)添加至粗产物中且在真空中移除溶剂;
 - f) 用THF(2.0 mL)再结晶。

权 利 要 求 书

D.N.CHA1V060012832

6. 一种药物组合物,至少包含权利要求 1 至 5 的一种化合物和药学上可接受的载体材料。
7. 权利要求 1 至 5 的化合物作为制备预防或治疗饮食障碍或睡眠障碍疾病药物的应用。
- 5 8. 根据权利要求 7 所述的应用,其特征在于所述饮食障碍包括代谢功能障碍、不正常食欲控制、强迫肥胖症、催吐贪食症或神经性厌食症。
9. 根据权利要求 8 所述的应用,其特征在于所述障碍是睡眠障碍。
10. 根据权利要求 7 或 9 所述的应用,其特征在于所述睡眠障碍包括失眠、猝睡症及其它过度嗜睡病症、与睡眠相关的肌张力障碍、过动脚症候群、睡眠呼吸暂停、时差症候群、轮班作业症候群、延时或提前睡眠状态症候群。
- 10



100045

北京市西城区月坛南街14号月新大厦 中国商标专利事务所有限公司
徐小琴

发文日:

2010年05月11日



申请号或专利号: 200580006491.X

发文序号: 2010050600490050

申请人或专利权人: 埃科特莱茵药品有限公司

发明创造名称: 经取代的1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物

第二次审查意见通知书

1. 审查员已经收到申请人于2009年05月04日提交的意见陈述书, 在此基础上审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

根据国家知识产权局专利复审委员会于____年____月____日作出的复审决定, 审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

2. 经审查, 申请人于____提交的修改文件, 不符合专利法实施细则第51条第3款的规定, 不予接受。

3. 继续审查是针对下列申请文件进行的:

上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件以及上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件替换文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件。

上述复审决定所确定的申请文件。

4. 本通知书未引用新的对比文件。

本通知书引用下列对比文件(其编号续前, 并在今后的审查过程中继续沿用):

编号	文件号或名称	公开日期 (或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

申请的内容属于专利法第5条规定的不予授予专利权的范围。

说明书不符合专利法第26条第3款的规定。

说明书的修改不符合专利法第33条的规定。

说明书的撰写不符合专利法实施细则第17条的规定。

关于权利要求书:

权利要求____不符合专利法第2条第2款的规定。

权利要求____不符合专利法第9条第1款的规定。



- 权利要求____不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求____不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求____不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求____属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- 权利要求 3,5 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求____不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求____的修改不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求____不符合专利法实施细则第 19 条的规定。
- 权利要求____不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求____不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求____不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- _____

- 申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。
- 申请不符合专利法第 20 条第 1 款的规定。
- 分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见，审查员认为：

- 申请人应当按照通知书正文部分提出的要求，对申请文件进行修改。
- 申请人应当在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由，并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改，否则将不能授予专利权。
- 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容，如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分，其申请将被驳回。
- _____

7. 申请人应注意下列事项：

(1) 根据专利法第 37 条的规定，申请人应当在收到本通知书之日起的 2 个月内陈述意见，如果申请人无正当理由逾期不答复，其申请将被视为撤回。

(2) 申请人对其申请的修改应当符合专利法第 33 条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围，同时申请人对专利申请文件进行的修改应当符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定，按照本通知书的要求进行修改。

(3) 申请人的意见陈述书和/或修改文本应当邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处，凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。

(4) 未经预约，申请人和/或代理人不得前来国家知识产权局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 1 页，并附有下列附件：

- 引用的对比文件的复印件共____份____页。
- _____



中华人民共和国国家知识产权局

第二次审查意见通知书

申请号:200580006491X

申请人于2009年05月04日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书以及经过修改的权利要求书,经审查,提供意见如下:

- 1、权利要求3中出现“双羟酸盐”,上述命名不清楚,本领域的技术人员不清楚“双羟酸”代表什么结构。在英文原文中,该词的原文为 pamoic acid,其对应的中文命名可为帕莫酸、哌酸、扑酸、2,2'-二羟基-1,1'-二萘甲烷-3,3'-二羧酸等。因此权利要求3不清楚,不符合专利法第二十六条第四款的规定(原专利法实施细则第二十条第一款的规定)。
- 2、权利要求5中多处出现括号,如“.....四氢异喹啉(100mg)”,所述括号导致权利要求中出现不同的保护范围,因此权利要求5不清楚,不符合专利法第二十六条第四款的规定(原专利法实施细则第二十条第一款的规定)。建议将括号删除,保留括号中的内容。

基于上述理由,本申请按照目前的文本是不能被授予专利权的,申请人应当在指定的两个月期限内克服上述缺陷,并注意修改时不得超出原说明书和权利要求书记载的范围,否则本申请将被驳回。


审查员姓名:谢蓉

审查员代码:196107

请按照“注意事项”正确填写本表各栏

CHA1V060012832

① 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号	200580006491.X
	发明创造名称	经取代的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉衍生物
	申请人或专利权人	埃科特莱茵药品有限公司


200580006491X

② 陈述事项:

针对国家知识产权局于 2010 年 5 月 11 日发出的 第二次审查意见通知书 (发文序号 2010050600490050) 陈述意见。

③ 陈述的意见:

尊敬的审查员:

针对第二次审查意见, 申请人修改了权利要求书, 具体如下:

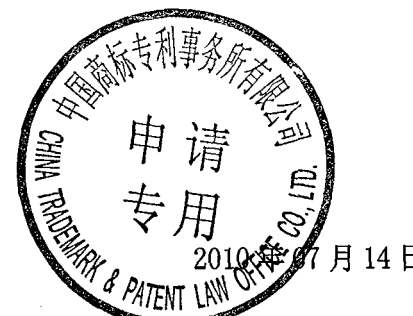
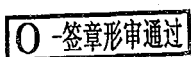
1. 申请人删除了权利要求 3 中导致权利要求不清楚的限定“双羟酸盐”, 克服了审查意见指出的缺陷。
2. 根据审查意见, 申请人修改了权利要求 5, 将权利要求 5 中括号删除, 保留了括号中内容。

④ 附件清单

已备案的证明文件名称: _____, 证明文件备案编号: _____

权利要求书第 1-2 页替换页 (共 2 份, 每份 2 页)

权利要求书修改校对页 (共 1 份, 每份 2 页)

<p>⑤ 当事人或专利代理机构签字或者盖章</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>⑥ 国家知识产权局处理意见</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">  年 月 日 </div>
--	---


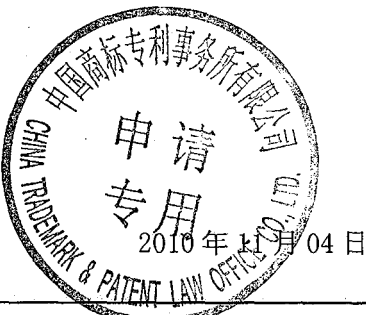

12 01²/₂ 108

1. 化合物(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺, 或者其药学上可接受的盐。
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺药学上可接受的盐, 其药学上可接受的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、硬脂酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐或三氟乙酸盐。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺盐酸盐。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于所述化合物是(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺盐酸盐结晶, 所述结晶通过以下方式得到:
 - a) 将 100 mg (1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉、100 mg 甲苯-4-磺酸(S)-甲基胺甲酰基-苯基-甲基酯及 0.065 mL 二异丙基乙胺的 5.0 mL 丁酮溶液加热回流 3 天且冷却至室温;
 - b) 添加乙酸乙酯且将该混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液及盐水洗涤;
 - c) 用 Na₂SO₄ 干燥有机层且在真空中移除溶剂;
 - e) 将 2.0 mL THF 及在异丙醇中的 5-6 M 的 0.10 mL HCl 溶液添加至粗产物中且在真空中移除溶剂;
 - f) 用 2.0 mL THF 再结晶。

-
6. 一种药物组合物, 至少包含权利要求 1 至 5 的一种化合物和药学上可接受的载体材料。
 7. 权利要求 1 至 5 的化合物作为制备预防或治疗饮食障碍或睡眠障碍疾病药物的应用。
 - 5 8. 根据权利要求 7 所述的应用, 其特征在于所述饮食障碍包括代谢功能障碍、不正常食欲控制、强迫肥胖症、催吐贪食症或神经性厌食症。
 9. 根据权利要求 8 所述的应用, 其特征在于所述障碍是睡眠障碍。
 10. 根据权利要求 7 或 9 所述的应用, 其特征在于所述睡眠障碍包括失眠、猝睡症及其它过度嗜睡病症、与睡眠相关的肌张力障碍、过动脚症候群、睡眠呼吸暂停、时差症候群、轮班作业症候群、延时或提前睡眠状态症候群。

请按照“注意事项”正确填写本表各栏

CHA1V060012832

① 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号	200580006491.X
	发明创造名称	经取代的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉衍生物
	申请人或专利权人	埃科特莱茵药品有限公司
 200580006491X		
② 陈述事项:		
<input checked="" type="checkbox"/> 针对国家知识产权局于 2010 年 5 月 11 日发出的 第二次审查意见通知书 (发文序号 2010050600490050) 陈述意见。 <input type="checkbox"/>		
③ 陈述的意见:		
尊敬的审查员: 针对第二次审查意见, 申请人递交了意见陈述书和修改的权利要求, 现发现权利要求 6 和 7 仍存在缺陷, 现将权利要求 6 和 7 中“权利要求 1 至 5 的化合物”修改为“权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物”, 以克服仍存在的缺陷, 请审查员依据新提交的权利要求书第 2 页替换页进行审查。		
④ 附件清单		
<input type="checkbox"/> 已备案的证明文件名称: _____, 证明文件备案编号: _____ <input checked="" type="checkbox"/>		
权利要求书第 2 页替换页 (共 2 份, 每份 1 页) 权利要求书第 2 页修改校对页 (共 1 份, 每份 1 页)		
⑤ 当事人或专利代理机构签字或者盖章		⑥ 国家知识产权局处理意见
		 _____ 年 月 日

12 01 1/2 108

权 利 要 求 书 D.N.CHA1V060012832

-
6. 一种药物组合物，至少包含权利要求 1 至 5 任一项所述的一种化合物和药学上可接受的载体材料。
 7. 权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物作为制备预防或治疗饮食障碍或睡眠障碍疾病药物的应用。
 - 5 8. 根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于所述饮食障碍包括代谢功能障碍、不正常食欲控制、强迫肥胖症、催吐贪食症或神经性厌食症。
 9. 根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于所述障碍是睡眠障碍。
 10. 根据权利要求 7 或 9 所述的应用，其特征在于所述睡眠障碍包括失眠、猝睡症及其它过度嗜睡病症、与睡眠相关的肌张力障碍、过动脚症候群、睡眠呼吸暂停、时差症候群、轮班作业症候群、延时或提前睡眠状态症候群。