

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

143  
190

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00093168 00010000      Folios: 6  
Fecha (AMD): 2004-08-31 11:08:21  
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Expediente número  
00-093.168.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **ASTRAZENECA AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDA)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).
4. Anexo al presente acompaño fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, de:
  - (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, una sociedad organizada y existente de

conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia;

(b) Certificación Notarial expedida el 26 de Julio de 2004; y

(c) Traducción Oficial No. 2004-08-09-397 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 250168 de 10 de Agosto de 2004.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Código 231

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje  
Sweden

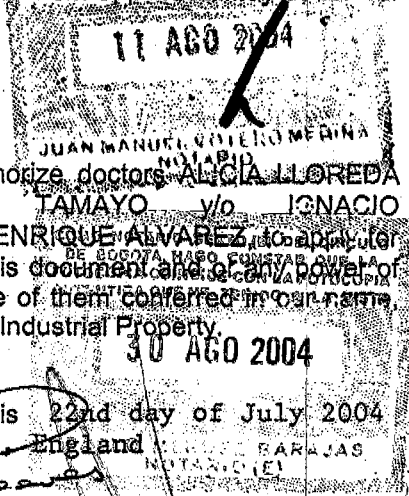
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES  
Duly Authorised Signatory



146  
143

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció  
Simon Richard Reeves, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,  
la compañía nombrada en el documento que  
antecede, una sociedad debidamente organizada y  
existente conforme a las leyes de Suecia  
, domiciliada en la  
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151  
85 Sodertalje, Suecia,  
legalmente constituida para un periodo de duración  
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social  
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha  
Compañía para conferir este poder; que el sello  
está puesto por él al pie de tal poder, en nombre y en  
representación de la expresada Compañía, es el  
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se  
confiere este instrumento está comprendido dentro  
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Stockholm  
, con fecha Oct. 31/1913  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26<sup>th</sup> day of July, 2004,  
personally Simon Richard Reeves  
came

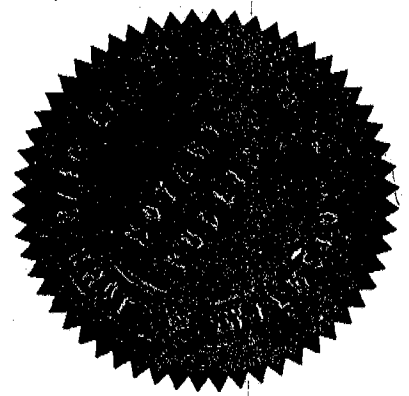
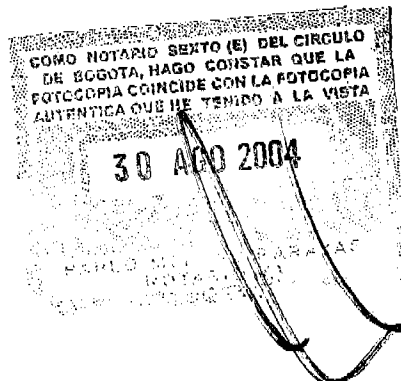
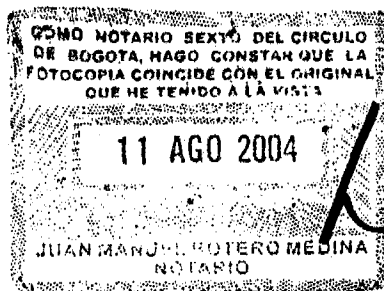
to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the a  
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,  
the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at  
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,  
Sweden  
legally constituted for a period of tenure not yet  
expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to  
confer this power of attorney; that the seal affixed  
hereunto by the deponent in the name and on behalf  
of said Corporation is the corporate seal thereof; and  
that the purpose for which this instrument is granted  
is included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
STOCKHOLM  
under date of 31 October 1913  
and hereby certifies that under the laws of said State  
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that  
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao  
Notary Public  
Wilkesbarre  
Peshawar  
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian  
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

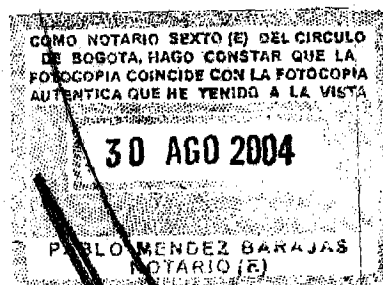
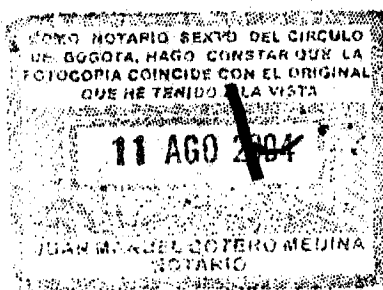
9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



147  
144

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: **ALICIA LLOREDA**, y/o **GUSTAVO TAMAYO**, y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

**SIMON RICHARD REEVES**

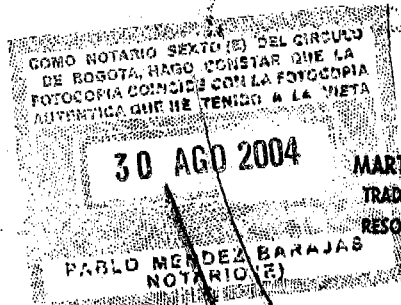
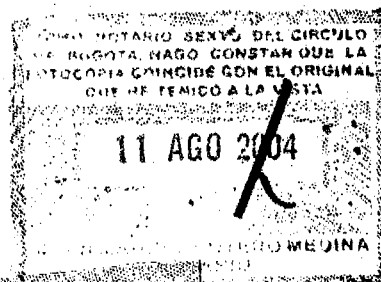
#### Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,  
**John Haig Ekserdjian**

[Sello Lacrado de Notario Público]

**JOHN HAIG EKSERDJIAN**

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



*Martha Lucia Arciniegas M.*  
**MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.**  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

148  
145

## APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

## Certificado

5. en Londres
  6. el 2 de agosto del 2004
  7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
  8. No. **G479981**
  9. Timbre/Sello
  10. Firma **E.M. Fitzgerald**
- Aparece el Sello de la Oficina  
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



HOJE ASUME

12:06

MINISTERIO DE  
INTERIORES

MINISTERIO DE

750163  
Pablo Arango  
COPA FERIA APRECIAR EL  
DOCUMENTO DE SEMPERA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

SOMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
11 AGO 2004

SOMO NOTARIO SEXTO(S) DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA  
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
30 AGO 2004  
PABLO MENDEZ LARAJAS  
NOTARIO

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00- 91368**

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

**EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL**

**TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003.**

**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   \_\_\_\_\_**

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 31/135, 31/195, 31/34, 31/36,</b><br><b>G01N 33/60, 33/68</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>A1</b> | <b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 98/11885</b><br><b>(43) International Publication Date:</b> 26 March 1998 (26.03.98)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/SE97/01555<br><b>(22) International Filing Date:</b> 15 September 1997 (15.09.97)<br><br><b>(30) Priority Data:</b><br>9603408-7                      18 September 1996 (18.09.96)      SE<br><br><b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> ASTRA<br>AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).<br><br><b>(72) Inventors; and</b><br><b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> ANDREWS, Paul, L., R.<br>[GB/GB]; 72 Wavertree Court, Streatham Hill, London SW2<br>4TW (GB). LEHMANN, Anders [SE/SE]; Borghamnsgatan<br>14, S-421 66 Västra Frölunda (SE).<br><br><b>(74) Agent:</b> ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85<br>Södertälje (SE). |           | <b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,<br>BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE,<br>GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,<br>LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,<br>NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,<br>TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH,<br>KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,<br>BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,<br>CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,<br>PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,<br>ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br><b>Published</b><br><i>With international search report.</i><br><i>Before the expiration of the time limit for amending the</i><br><i>claims and to be republished in the event of the receipt of</i><br><i>amendments.</i> |
| <b>(54) Title:</b> REFLUX INHIBITORS<br><br><b>(57) Abstract</b><br><br>The present invention relates to the use of GABA <sub>B</sub> receptor agonists for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations, and for the treatment of gastro-esophageal reflux disease.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

151  
1A8

## CLAIMS

1. The use of a GABA<sub>B</sub> receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt or an optical isomer of the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist, for the manufacture of a medicament for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations.
2. The use according to claim 1 for the treatment of gastroesophageal reflux disease.
3. The use according to claim 1 for the treatment of regurgitation in infants.
4. The use according to any one of claims 1 to 3 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is a substituted aminopropyl acid derivative where the acidic head is a carboxylic group, a phosphinic group, a phosphonous group or a sulfinic group.
5. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is 4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid (baclofen).
6. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-aminopropyl)methylphosphinic acid.
7. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid.
8. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is 4-aminobutanoic acid (GABA).
9. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-amino-2-(4-chlorophenyl)propyl)sulfinic acid.
10. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-aminopropyl)(difluoromethyl)phosphinic acid.

11. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-amino-2-oxo-propyl)methyl phosphinic acid.
- 5 12. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is 4-amino-3-(5-chlorothien-2-yl)butanoic acid.
13. The use according to any one of claims 1 to 4 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-aminopropyl)phosphonous acid.
- 10 14. A method for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations which comprises administering to a mammal, including man, in need of such treatment an effective amount of a GABA<sub>B</sub> receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt or an optical isomer of the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist.
- 15 15. The method according to claim 10 for the treatment of gastroesophageal reflux disease.
16. The method according to claim 10 for the treatment of regurgitation in infants.
- 20 17. The method according to any one of claims 14 to 16 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is a substituted aminopropyl acid derivative where the acidic head is a carboxylic group, a phosphinic group, a phosphonous group or a sulfinic group.
- 25 18. The method according to any one of claims 14 to 17 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is 4-amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid (baclofen).
19. The method according to any one of claims 14 to 17 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-aminopropyl)methylphosphinic acid.
- 30 20. The method according to any one of claims 14 to 17 wherein the said GABA<sub>B</sub> receptor agonist is (3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid.

153  
130

(12)

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(21) Application number: 85810456.5

(22) Date of filing: 07.10.85

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 F 9/48**  
**C 07 F 9/40, A 61 K 31/66**  
**C 07 F 9/32**

(30) Priority: 12.10.84 GB 8425872

(43) Date of publication of application:  
 21.05.86 Bulletin 86/21

(64) Designated Contracting States:  
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Applicant: CIBA-GEIGY AG  
 Klybeckstrasse 141  
 CH-4002 Basel(CH)

(72) Inventor: Dingwall, John Grey, Dr.  
 Hauptstrasse 50  
 CH-4411 St. Pantaleon(CH)

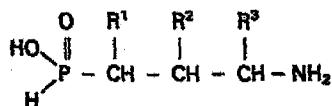
(72) Inventor: Ehrenfreund, Josef, Dr.  
 Amselstrasse 11  
 CH-4123 Allschwil(CH)

(72) Inventor: Hall, Roger Graham, Dr.  
 131 Nicolas Road  
 Chorlton-cum-Hardy Manchester M21 1LS(GB)

(72) Inventor: Jack, James, Dr.  
 6 Huxley Drive  
 Bramhall Stockport Cheshire SK7 2PH(GB)

(54) Substituted propane-phosphonous acid compounds.

(57) The compounds of the formula



in which one of the groups R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1-8</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, phenyl optionally substituted by halogeno, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy and/or trifluoromethyl, or C<sub>7-10</sub>-phenylalkyl optionally substituted in the phenyl moiety by halogeno, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy and/or trifluoromethyl, and the other two are hydrogen, or salts thereof.

These compounds have valuable pharmaceutical properties.

154  
151

This product can also be prepared as follows:

A solution of 10.6 g of ethyl (diethoxymethyl)phosphonite in 9 g of hexamethyldisilazane is heated to reflux under an atmosphere of nitrogen for a period of 3 hours. The reaction mixture is allowed to cool to 20°C and then distilled under reduced pressure to give ethyl trimethylsilyl (diethoxymethyl)phosphonite, b.p. 51°C at 0.01 mbar,  $^{31}\text{P} = + 146.9$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ).

Reaction of ethyl trimethylsilyl(diethoxymethyl)phosphonite with 3-chloropropionitrile yields ethyl 2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinate, identical with the above compound.

A solution of 9.6 g of ethyl 2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinate in 450 ml of ethanol is added to 82 g of an 8 % solution of ammonia in ethanol. To this is added 5 ml of Raney Nickel and the resulting mixture is hydrogenated at 1 bar until the theoretical amount of hydrogen has been taken up. The mixture is then filtered, the filtrate is concentrated under reduced pressure and the crude product is distilled to give ethyl 3-aminopropyl(diethoxymethyl)phosphinate, b.p. 150°C/0.01 mbar,  $^{31}\text{P} = + 46.4$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ).

Example 2: Further compounds, which are prepared according to the process hereinbefore described and illustrated in Example 1, are, for example, those of the following table:

|    | $\text{R}^1$ | $\text{R}^2$        | $\text{R}^3$                   |
|----|--------------|---------------------|--------------------------------|
| a) | hydrogen     | 4-chlorophenyl      | hydrogen<br>(RS, R or S forms) |
| b) | hydrogen     | 2-methylphenyl      | hydrogen                       |
| c) | hydrogen     | 4-bromophenyl       | hydrogen                       |
| d) | hydrogen     | 2-methoxyphenyl     | hydrogen                       |
| e) | hydrogen     | 3,4-dimethoxyphenyl | hydrogen                       |

155  
152

|    |          |                          |          |
|----|----------|--------------------------|----------|
| f) | hydrogen | 4-trifluoromethyl-phenyl | hydrogen |
| g) | hydrogen | 3,4-dichlorophenyl       | hydrogen |
| h) | hydrogen | sec-butyl                | hydrogen |
| i) | hydrogen | n-octyl                  | hydrogen |
| j) | hydrogen | 4-chlorobenzyl           | hydrogen |

Example 3

a) A solution of 14.1 g of ethyl 3-amino-1-methylpropyl(diethoxymethyl)phosphinate in 50 ml of 36 % aqueous hydrochloric acid is heated to reflux for a period of 5 hours. The reaction mixture is then allowed to cool to room temperature, concentrated under reduced pressure and co-evaporated twice with 20 ml of water under reduced pressure. The crude product is then dissolved in 20 ml of water, washed twice with 20 ml of diethyl ether and the aqueous layer is then separated and evaporated under reduced pressure. The crude product is dissolved in 50 ml of dry ethanol and 5 ml of propylene oxide is added dropwise to produce an oily solid. This product is then passed down an ion exchange resin column made from Dowex 50W-X2 and eluted with water. Fractions showing a ninhydrin positive test are combined and evaporated under reduced pressure to give 3-amino-1-methyl-propylphosphonous acid as a hygroscopic solid m.p. 55-60°C,  $^{31}\text{P} = 35.1 \text{ ppm (D}_2\text{O)}$ .

b) The starting material may be prepared as follows:

A solution of 23.5 g of ethyl (diethoxymethyl)phosphonite and 6.7 g of crotononitrile in 30 ml of dry ethanol is added to a stirred mixture of 1.2 g of sodium hydride (50 % dispersion in oil) in 30 ml of ethanol at 0°C under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. 1 ml of glacial acetic acid is added and the mixture concentrated under reduced pressure. The resulting crude product is dissolved in 50 ml of ethyl acetate, washed twice with 25 ml of water, and the organic extract is dried over magnesium sulphate, and then concentrated under reduced pressure. The crude product is

156  
153

We claim:

1. Compounds of the formula I,



I

in which one of the groups  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  represents hydrogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cycloalkyl, phenyl optionally substituted by halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy and/or trifluoromethyl, or  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{10}$ -phenylalkyl optionally substituted in the phenyl moiety by halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy and/or trifluoromethyl, and the other two are hydrogen, or salts thereof.

2. A compound according to claim 1 and having the formula I, in which  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^3$  are hydrogen, and  $\text{R}^2$  is hydrogen or phenyl, optionally substituted by halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkoxy and/or trifluoromethyl, or a salt thereof.

3. A compound according to claim 1 and having the formula I, in which  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^3$  are hydrogen, and  $\text{R}^2$  is hydrogen or halogenophenyl, or a salt thereof.

4. A compound according to claim 1 and having the formula I, in which  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^3$  are hydrogen, and  $\text{R}^2$  is hydrogen, 4-chloro-phenyl or 4-fluorophenyl, or a salt thereof.

5. A compound as claimed in claim 1 and being 3-aminopropylphosphonous acid or a salt thereof.

6. A compound as claimed in claim 1 and being 3-amino-2-(4-chlorophenyl)propylphosphonous acid or a salt thereof.

15A

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

2020  
Bogotá, D.C.,

Doctora  
ALICIA LLOREDA  
(Apoderado)

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 00093168 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     | 1407     |
|        | Folios     | 012      |

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:

**Documentos estudiados:**

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 5 a 40) y las reivindicaciones 1 a 20 (Folios: 41 a 56).

La presente solicitud reivindica prioridad sueca N° SE9904507.2 de 09 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

**Objeto de invención:**

La presente solicitud se titula: "Nuevos ácidos (aminopropil)metilfosfínicos".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos que tienen afinidad con uno o más receptores de GABA<sub>B</sub>, así como sus sales, solvatos y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables. También se relaciona con los procesos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y el uso de dichos compuestos activos en terapias.

Según la descripción, la enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GORD) es la enfermedad del tracto gastrointestinal superior que más prevalece. La terapia actual se enfoca en la reducción de la secreción de ácido gástrico o en la reducción de la exposición al ácido esofágico mejorando la limpieza esofágica, la tonificación del esfínter esofágico inferior y el vaciado gástrico. El mecanismo principal que causa el reflujo se ha considerado anteriormente que depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, investigaciones recientes ha mostrado que la mayoría de los episodios de reflujo ocurren durante relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior (TLOS<sub>R</sub>). También se ha mostrado que la secreción de ácido gástrico usualmente es normal en pacientes con GORD. Consecuentemente hay una necesidad por compuestos para reducir la incidencia de TLOS<sub>R</sub> y por consiguiente prevenir el reflujo. Recientemente los agonistas del receptor GABA<sub>B</sub> han mostrado que inhiben el TLOS<sub>R</sub> lo que se revela en WO 98/11885.

El agonista del receptor GABA<sub>B</sub> más estudiado es baclofen (ácido 4-amino-3-(clorofenil) butanoico). Ha sido empleado como agente antiespasmódico. En analogía al baclofén los compuestos pueden ser usados por ejemplo, como relajantes musculares.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: un compuesto derivado de ácido (aminopropil)metilfosfínico, de acuerdo con la fórmula I (ver folio: 41) y las sales, los solvatos y los estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/662, C07F 9/2.

### **Claridad de la solicitud:**

*El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

*Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."*

De acuerdo con lo anterior, se encuentran varios términos que son bastante generales, que son subjetivos y que conllevan a ambigüedad, por ejemplo: "alquilo inferior", "alcoxi inferior", "halógeno", "opcionalmente sustituido", "farmacéuticamente aceptable". Cabe recordar que todo lo que se mencione en la descripción y que se quiere proteger mediante patente, debe decirse explícitamente en las reivindicaciones, de forma tan clara que no haya lugar a dudas de lo que se está reclamando y por supuesto, para que no haya subjetividad ni ambigüedad.

### **Excepciones de Patentabilidad:**

*El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."*

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 11 a 14 (Folios: 43 y 44), que se refiere(n) a un método para el tratamiento de las relajaciones transientes del esfínter esofágico, no es (son) patentable(s).

### **Reivindicaciones de uso:**

*El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los*

campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación (es) 7 y 8 (Folio: 43), que se refiere(n) a el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, no se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

**Determinación del estado de la técnica:**

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 09/12/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

| Nº | Documento   | Título                                         | Fecha de Publicación |
|----|-------------|------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | WO 98/11885 | Reflux inhibitors                              | 26 de marzo de 1998  |
| 2  | EP 0181833  | Substituted propane-phosphonous acid compounds | 21 de mayo de 1986   |

**Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:**

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

**Evaluación de Nivel Inventivo:**

*El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00093168, se refiere a:

Compuestos derivados de ácidos (aminopropil)metilfosfínicos de fórmula I (ver folio: 41) y las sales, los solvatos y los estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables.

La anterioridad: WO 98/11885 (folios: 150 a 152), se relaciona con: compuestos derivados del ácido aminopropil, donde el ácido puede ser ácido fosfínico o ácido fosfonoso, y son utilizados como agonistas del receptor GABA<sub>B</sub> y empleados como inhibidores del TLOSR.

La anterioridad: EP 0181833 (folios: 153 a 156), trata sobre: compuestos de ácido propano-fosfonoso sustituidos y son agonistas de los receptores del GABA<sub>B</sub>.

Analizando los documentos encontrados, puede verse que revelan compuestos con la misma actividad de los compuestos de la presente solicitud, es decir, son agonistas del GABA<sub>B</sub> y se emplean para el tratamiento del reflujo gastroesofágico; asimismo, se puede observar que hay gran similitud entre la estructura química de los compuestos de la actual solicitud y los compuestos del estado de la técnica. La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

**Evaluación de la Aplicación Industrial:**

*El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".*

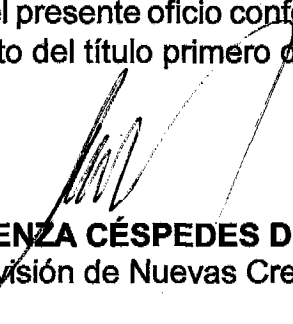
El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| Nº | Documento   | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|-------------|----------------------------|----------------------|
| 1  | WO 98/11885 | 1 a 6, 9, 10, 15 a 20      | Nivel Inventivo      |
| 2  | EP 0181833  | 1 a 6, 9, 10, 15 a 20      | Nivel Inventivo      |

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 la 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.

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.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 09 FEB. 2006

|                                    |                                                |                                          |
|------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>Nº: 118 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código N°: 202005 | <b>EXAMINADOR JURÍDICO</b><br>Código N°: |
|------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|