

171

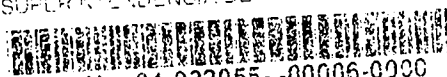
Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-022055- -00006-0000

Fecha: 2007-12-27 16:50:33 Dep: 0020 NULCERACIONE
Tra: 11 PATENTEYII Eje: 379 PASLNACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Ref.: Expediente No. 04-022.055

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PIRROLIDINIL UREAS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES VANILÓIDES".

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

RESPUESTA AL OFICIO No. 9915 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 297,
DE FECHA 17 DE AGOSTO DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador requiere la modificación del título, con el fin de ilustrar el tipo de compuestos a los que se refiere la invención.

b- Acogiendo y agradeciendo la sugerencia del Examinador, me permito modificar el título de la presente invención como sigue.

"PIRROLIDINIL UREAS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES VANILÓIDES"

2. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio contiene términos imprecisos y amplios, que podrían no ser similares químicamente, por lo que los compuestos de fórmula I comprenderían varios grupos de invenciones. Adicionalmente, el Examinador anota que las reivindicaciones no delimitan de manera concisa la materia a proteger en cuanto a los compuestos reivindicados y su procedimiento de preparación.

b- i) En primer lugar, deseo subrayar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención y el alcance de las reivindicaciones sea claro y preciso. Por lo anterior, no se puede entender cómo el Examinador exige que se limite la invención reivindicada, cuando primero, la totalidad de ésta se encuentra perfectamente sustentada en la Descripción de la solicitud, y segundo, la terminología utilizada resulta perfectamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Es claro que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente, por ejemplo, las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

ii) El Examinador parece desatender las indicaciones señaladas por el Manual Andino de Patentes, que establece claramente que el lenguaje utilizado en una solicitud de patente debe ser el lenguaje común del campo técnico relacionado y su significado y alcance en las reivindicaciones, debe ser el que normalmente se entiende en el área técnica de la solicitud, siendo claro para la persona versada en la materia con su sola lectura^{1,2}. A este respecto, la presente solicitud incluye todas las definiciones necesarias para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados (ver por ejemplo página 16, línea 20, hasta la página 18, línea 23). Adicionalmente, la descripción de la solicitud incluye una amplia diversidad de ejemplos (77 ejemplos y diversas descripciones para su preparación), en los que se ilustra gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés. Debe recordarse que la Descripción de una solicitud de patente debe servir para interpretar las reivindicaciones.^{3,4} En conclusión, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

Así las cosas, considero que la descripción de la invención resulta más que suficiente para sustentar el concepto inventivo reivindicada, resulta evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia que los compuestos de la invención comparten un único concepto inventivo dada por la estructura común y la actividad biológica determinada.

ii) El hecho que una solicitud de patente comprenda un amplio número de modalidades, no hace automáticamente que ésta falte a la claridad o la unidad de invención automáticamente, pues claridad, en el ámbito de patentes, se refiere a que la invención se

¹ Manual Andino de Patentes, Sección 3.2.

² Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.1.

³ Artículo 51, Decisión 486.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.2.

describa utilizando el lenguaje común en el campo técnico relacionado y que una persona medianamente versada en la materia entienda cuál es el alcance real de la protección reclamada; es decir, **que sepa qué está protegido, y qué no lo está.**

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO⁵ han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. En particular, las Cámaras de Apelaciones de la EPO han establecido que el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.⁶

Así las cosas, la definición de la presente invención mediante la configuración Markush de Fórmula I es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo desarrollado. De hecho, la formula Markush I de la presente solicitud conduce claramente a cualquier persona medianamente versada en la materia a lo largo de la reivindicación y describe claramente, y sin ambigüedad, si un compuesto individual dado, o incluso una clase de compuestos, cae dentro del alcance de fórmula.

iii) Sin perjuicio de lo anterior, y sin que esto signifique una aceptación de las objeciones en cuanto a claridad y unidad de invención interpuestas por el Examinador, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, para lo cual adjunto el recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, compuesto de 4 reivindicaciones, se limitan a la protección de compuestos de fórmula I en donde P=fenil y P'=piridil. Este tipo de compuestos encuentran soporte específico en los Ejemplos 1, 4-19 y 76 de la descripción.

Valga anotar que la materia que protege el Capítulo Reivindicatorio Modificado de ninguna manera constituye una ampliación a la divulgación original de la presente solicitud, por el

⁵ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

⁶ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

contrario, lo ahora reivindicado corresponde a una drástica limitación del alcance inicialmente pretendido.

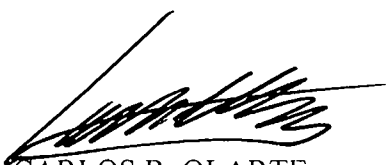
Finalmente, me permito indicar que simultáneamente con la radicación del presente memorial presento dos Solicitudes Divisionales. La primera Solicitud Divisional comprende un Capítulo Reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones que se limitan a la protección de compuestos de fórmula I en donde P= isoquinolinil y P'= fenil; este tipo de compuestos encuentran soporte específico en los Ejemplos 24-27, 30-33, 40-43 y 51-54 de la descripción. La segunda Solicitud Divisional comprende un Capítulo Reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones que se limitan a la protección de compuestos de fórmula I en donde P= quinolinil o isoquinolinil P'= piridil; este tipo de compuestos encuentran soporte específico en los Ejemplos 2, 3, 20-23, 28, 29, 34-39, 44-50, 55-75 y 77 de la descripción.

3. a- El Examinador establece que las reivindicaciones 7 a 13 no son patentables debido a que éstas caracterizan la invención por su utilización, además de que reivindican usos y métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto el Capítulo Reivindicatorio Modificado eliminó las reivindicaciones originales 7 a 13.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con el examen de fondo para analizar los requisitos de novedad y nivel inventivo, o de considerarse cumplidas, que se proceda con la concesión de la patente para las reivindicaciones pendientes.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,840
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43955480	26/12/2007	4,746,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

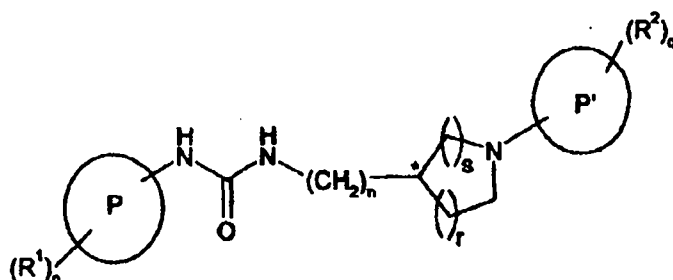
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO*(examen de fondo)*

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

P representa fenil;

P' representa piridil;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de -H, halógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo,

- 15 aralquilo, aralcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -CF₃, -NR⁴R⁵, -S(O)_mR⁶, -S(O)₂NR⁴R⁵, -OS(O)₂R⁶, -OS(O)₂CF₃, -O(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)CF₃, -C(O)alquilo, -C(O)cicloalquilo, -C(O)aralquilo, -C(O)Ar, -C(O)(CH₂)_xOR⁶, -C(O)(CH₂)_xNR⁴R⁵, -C(O)alcoxi, -C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)alcoxi, -(CH₂)_xOC(O)R⁶, -(CH₂)_xOR⁶, -(CH₂)_xR⁴R⁵, -(CH₂)_xC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xS(O)₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -ZAr, -(CH₂)_xS(O)₂R⁶, -(OCH₂)_xS(O)₂R⁶, -N(R⁴)S(O)₂R⁶, -N(R⁴)C(O)R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)S(O)₂R⁶, -(CH₂)_xN(R⁴)C(O)R⁶ o -(CH₂)_xC(O)alquilo;

- 20 R⁴ y R⁵ pueden ser los mismos o diferentes y representan H o alquilo, o R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de azacicloalcano de C₃₋₆, (2-oxo)azacicloalcano de C₃₋₆, o una cadena de polimetileno de C₅₋₈ interrumpida opcionalmente por heteroátomos tales como O, o -NR⁷;

Z es O, S o NR⁷;

R⁶ es alquilo o arilo;

177

R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo;

m es 1 o 2;

n es 0;

p y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

5 r es 1;

s es 1; y

y x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

2. Un compuestos según la Reivindicación 1 donde:

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo, alcoxi y $-CF_3$;

p y q son independientemente 0, 1 o 2.

3. El compuesto N-(2-bromofenil)-N'-[(((R)-1-(5-trifluorometil-2-piridil)pirrolidin-3-il)]urea.

15

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como el se reclama en la Reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

PCT

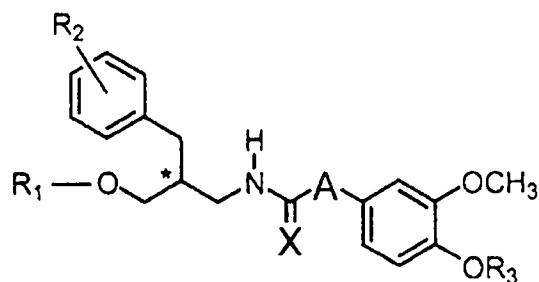
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 235/34, 335/12, A61K 31/165, 31/17	A1	(11) International Publication Number: WO 00/50387 (43) International Publication Date: 31 August 2000 (31.08.00)
(21) International Application Number: PCT/KR00/00137 (22) International Filing Date: 21 February 2000 (21.02.00) (30) Priority Data: 1999/5751 22 February 1999 (22.02.99) KR (71) Applicant (for all designated States except US): PACIFIC CORPORATION [KR/KR]; 181, Hankang-ro 2-ka, Yongsan-ku, Seoul 140-777 (KR). (71)(72) Applicant and Inventor: LEE, Jeewoo [KR/KR]; 27-901 Misung Apt., Apgujungdong, Kangnamku, Seoul 135-110 (KR). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): OH, Uhtaek [KR/KR]; College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1, Shilim-dong, Kwanak-ku, Seoul 151-742 (KR). PARK, Young-Ho [KR/KR]; No. 3-1201, Daelim Apartment, Sadang-dong, Dongjak-ku, Seoul 156-775 (KR). SUH, Young-Geun [KR/KR]; College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1, Shilim-dong, Kwanak-ku, Seoul 151-742 (KR). PARK, Hyeung-Geun [KR/KR]; College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1, Shilim-dong, Kwanak-ku, Seoul 151-742 (KR).		KIM, Hee-Doo [KR/KR]; College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, 53-12, Chungpa-dong 2-ka, Yongsan-ku, Seoul 140-742 (KR). (74) Agents: YOON, Dong-Yol et al.; 8th floor, Yeosam Building, 648-23, Yoksam-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-081 (KR). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.
(54) Title: VANILLOID ANALOGUES CONTAINING RESINIFERATOXIN PHARMACOPHORES AS POTENT VANILLOID RECEPTOR AGONISTS AND ANALGESICS. COMPOSITIONS AND USES THEREOF		
(57) Abstract The present invention is related to new vanilloid analogues containing resiniferatoxin pharmacophores, pharmaceutical compositions comprising such analogues, and their uses as vanilloid receptor agonists and potent analgesics. The present invention provides a pharmaceutical composition for treating acute, chronic, inflammatory or neuropathic pains or for treating bladder hypersensitivity.		

CLAIMS

1. A compound represented by the following formula (I) :



(I)

wherein,

X is an oxygen or sulfur atom;

A is -NHCH₂- or -CH₂-;

10 R₁ is a substituted or unsubstituted C₁₋₄alkylaryl group, or the group of formula : R₄CO- wherein R₄ is an alkyl group having 1 to 18 carbon atoms, an alkenyl group having 2 to 18 carbon atoms, or substituted or unsubstituted aryl group having 6 to 10 carbon atoms;

15 R₂ is a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms, a haloalkyl group having 1 to 6 carbon atoms or a halogen atom;

R₃ is a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, an aminoalkyl, a diacid monoester, α-alkyl acid; and

20 the asteric mark * indicates a chiral carbon atom, and its pharmaceutically acceptable salts.

2. A compound of Claim 1, wherein

25 R₁ is benzyl group or the group of formula : R₄CO- wherein R₄ is an alkyl group having 1 to 18 carbon atoms, phenyl group, or phenyl group substituted with one or more C₁₋₄ alkyl groups ;

R₂ is a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms, a haloalkyl group having 1 to 4 carbon atoms or a halogen atom; and

United States Patent Office

3,424,760

Patented Jan. 28, 1969

1

3,424,760

3-UREIDOPYRROLIDINES

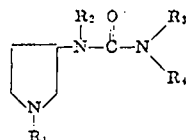
Grover C. Helsley and William J. Welstead, Jr., Richmond, Va., assignors to A. H. Robins Company, Incorporated, Richmond, Va., a corporation of Virginia
No Drawing. Filed Mar. 7, 1966, Ser. No. 532,093
U.S. Cl. 260—326.3 10 Claims
Int. Cl. C07d 27/04; A61k 27/00

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

New compounds which are 1-(1-substituted-3-pyrrolidinyl)-3-substituted ureas, the 1 substituent being phenyl, phenyllower-alkyl, or lower-cycloalkyl, and the 3 substituents (on the nitrogen atom) being on the one hand hydrogen or lower-alkyl and on the other hand hydrogen, lower-alkyl, or phenyl, the compounds exhibiting analgetic, central nervous system, and psychopharmacologic activities.

The present invention relates to certain novel heterocyclic organic compounds which may be referred to as substituted 3-ureidopyrrolidines, and is more particularly concerned with 1-(1-substituted-3-pyrrolidinyl)-3-substituted ureas, compositions thereof, and methods of making and using the same.

The invention is especially concerned with novel 3-ureidopyrrolidines having the formula:



wherein R_1 is selected from the group consisting of phenyl, phenyllower-alkyl, and lower-cycloalkyl,

wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, lower-alkyl, and phenyl,

wherein R_3 is selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl, and

wherein R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, lower-alkyl, and phenyl, and acid addition salts thereof.

The compounds of the invention having the foregoing Formula I are generally characterized by important pharmacological activity, and exhibit analgetic, central nervous system and psychopharmacologic activities. More specifically, the present compounds may be utilized in such applications as appetite suppression, CNS stimulation, anticonvulsant activity, and sedation. In addition, the compounds are relatively non-toxic and exhibit advantageous therapeutic ratios.

The activity of the active agents of the present invention has been evidenced by tests in lower animals. It will be clearly understood that the distribution and marketing of any compound or composition falling within the scope of the present invention for use in human beings will of course have to be predicated upon prior approval by governmental agencies, such as the U.S. Federal Food and Drug Administration, which are responsible for and authorized to pass judgment on such questions.

It is accordingly an object of the present invention to provide certain new and useful 1-(1-substituted-3-pyrrolidinyl)-3-substituted ureas, compositions thereof, and methods of making and using the same. Other objects of the invention will be apparent to one skilled in the art, and still other objects will become apparent hereinafter.

In the definition of symbols in the foregoing Formula I and where they appear elsewhere throughout this specification, the terms have the following significance.

2

The term "lower-alkyl" as used herein includes straight and branched chain radicals of up to eight carbon atoms inclusive and is exemplified by such groups as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec. butyl, tertiary butyl, amyl, isoamyl, hexyl, heptyl, octyl, and the like. "Lower-alkoxy" has the formula -O-lower-alkyl. The term "lower-cycloalkyl" as used herein includes primarily cyclic alkyl radicals containing three up to nine carbon atoms inclusive and encompasses such groups as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclopentyl, methylcyclohexyl, propylcyclohexyl, ethylcyclopentyl, propylcyclopentyl, dimethylcyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. "Phenyllower-alkyl" are groups such as benzyl, phenethyl, methylbenzyl, phenpropyl, and the like.

When halogen is referred to herein, preferably but not necessarily a halogen of atomic weight in excess of nineteen but not greater than eighty is employed. Of the halogens, chlorine is preferred.

The compounds of Formula I may be converted to and are most conveniently employed in the form of nontoxic pharmaceutically acceptable acid addition salts. Such salts also have improved water-solubility. Although the nontoxic salts are preferred, any salt may be prepared for use as a chemical intermediate, as in the preparation of another but nontoxic acid addition salt. The free basic compounds of Formula I may be conveniently converted to their acid addition salts by reaction of the free base with the selected acid, preferably in the presence of an organic solvent inert to the reactants and reaction products under the conditions of the reaction. The acids which can be used to prepare the preferred nontoxic acid addition salts are those which produce, when combined with the free bases, salts the anions of which are relatively innocuous to the animal organism in therapeutic doses of the salts, so that beneficial physiological properties inherent in the free bases are not vitiated by side-effects ascribable to the anions.

Appropriate acid addition salts are those derived from mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid, nitric acid, sulfuric acid, and phosphoric acid; and organic acids such as acetic acid, citric acid, lactic acid, fumaric acid, and tartaric acid. The preferred acid addition salt is the hydrochloride.

The acid addition salts are prepared either by dissolving the free base in an aqueous solution containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and the selected acid in an organic solvent, in which case the salt ordinarily separates directly or can be conventionally recovered by concentration of the solution or the like. Conversely the free base may be obtained conventionally by neutralizing the acid addition salt with an appropriate base such as ammonia, ammonium hydroxide, sodium carbonate or the like (extracting the liberated base with a suitable solvent, illustratively ethyl acetate or benzene, drying the extract and evaporating to dryness or fractionally distilling, or in other conventional manner).

Methods of preparation

The preparation of 1-substituted-3-ureidopyrrolidines (I) when R_3 is hydrogen may be accomplished by mixing and reacting the appropriately substituted 3-aminopyrrolidine (II) with the appropriate isocyanate (III). The reaction sequence is illustrated by the following equation:

