CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

209

~~209~~

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-122513- -00005-0000
Fecha: 2008-07-24 16:00:30 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Trámite : 002 Evento : 001 Actuacion : ###

Referencia : Expediente No. 04122513
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE HIDROXI-TETRAHIDRO-NAFTALENILUREA**
Solicitante : BAYER HEALTHCARE AG
Clase : A61K 031/017, A61P 013/000, A61P 029/000.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **4000** notificado por fijación en lista del 14 de marzo de 2008.

2. Mediante mi memorial de fecha 12 de junio de 2008 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **4000**.

3. Mediante el Oficio No. **4000** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 REIVINDICACIONES DE USO Y EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD.

Para subsanar las objeciones que sobre excepciones de patentabilidad (reivindicaciones 11 a 18) y por incluir reivindicaciones de uso (reivindicaciones 19 a 21) hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 10

CAVIAR

ASOCIADOS

reivindicaciones en el cual se han eliminado dichas reivindicaciones.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones planteadas, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto en los términos sugeridos por el Manual Andino de Patentes, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14 y 20 (d) de la Decisión 486.

3.2 NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que el documento **D1** afecta el nivel inventivo de la presente invención pues considera que el concepto esencial que define la invención al amparo de la formula estructural (I) se encuentra revelado en parte por el arte previo y si bien existen diferencias entre las estructuras, las mismas no representan un salto cualitativo en la técnica.

Adicionalmente afirma ese Despacho que la solicitud no describe la invención en términos de la solución a un problema técnico sino como una alternativa terapéutica más para el tratamiento de la incontinencia urinaria, motivo por el cual no es procedente la aplicación del enfoque problema solución para la valoración del nivel inventivo.

De acuerdo con lo anterior, procederemos a indicar las razones por las cuales el documento citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Veamos:

Primero que todo, respetuosamente ponemos de presente que el método problema solución si es aplicable al presente caso toda vez

reivindicaciones, en el cual se han eliminado dichas [illegible] [illegible].

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones planteadas, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto en los términos sugeridos por el Manual Andino de Patentes, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

1.2 [illegible] INVENTIVO

Esa Oficina afirma que el documento D1 afecta el nivel inventivo de la presente invención pues considera que el concepto esencial que soporta la invención al amparo de la fórmula estructural (I) se encuentra revelado en parte por el arte previo, y si bien existen diferencias entre las estructuras, las mismas no representan un salto cualitativo en la técnica.

Adicionalmente afirma ese Despacho que la solicitud no describe la invención en términos de la solución a un problema técnico tipo como una alternativa terapéutica más para el tratamiento de la incontinencia urinaria, motivo por el cual no es procedente la aplicación del enfoque problema solución para la valoración del nivel inventivo.

De acuerdo con lo anterior, procederemos a indicar las razones por las cuales el documento citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Veamos:

Primero que todo, respetuosamente ponemos de presente que el método problema solución sí es aplicable al presente caso toda vez

que el problema técnico a solucionar es la incontinencia urinaria, y la solución a dicho problema técnico se obtiene mediante las características técnicas de la presente invención indicadas en el pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, afirmar que dicho método no es aplicable al presente caso porque la invención se trata de una alternativa terapéutica para el tratamiento es infortunado, toda vez que precisamente dicha alternativa terapéutica es la solución planteada por mi representada al problema de la incontinencia urinaria.

No es posible concluir que dicho planteamiento formulado en la descripción de la presente solicitud de patente impida llevar a cabo el análisis problema-solución o lo que es lo mismo el análisis de nivel inventivo de la invención pues el mismo efectivamente fue efectuado por su Despacho, como consecuencia del cual citó el documento del estado del arte.

Así entonces, no considerar una alternativa terapéutica como una solución a un problema técnico eliminaría la posibilidad de la industria farmacéutica pudiera obtener patentes para sus inventos, lo cual no solo contradice la Ley sino la evidencia del otorgamiento de patentes de invención en esta área de la ciencia.

Por lo tanto, toda vez que en el presente caso no solo es posible sino que fue hecho por el Señor Examinador (i) identificar el estado del arte más cercano; (ii) identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y (iii) definir el problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano; el método problema solución es aplicable y debe ser llevado a cabo, con el fin de determinar si la invención reivindicada había sido sugerida

que el [illegible] farmacéutico, a solucionar es la incontinencia urinaria, y la solución a dicho problema técnico se obtiene mediante las características técnicas de la presente invención indicadas en el pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, afirmar que dicho método no es aplicable al presente caso porque la invención se trata de una alternativa terapéutica para el tratamiento es infortunado, toda vez que precisamente dicha alternativa terapéutica es la solución planteada por mi representada al problema de la incontinencia urinaria.

No es posible concluir que dicho planteamiento formulado en la descripción de la presente solicitud de patente impida llevar a cabo el análisis problema-solución o lo que es lo mismo el análisis de nivel inventivo de la invención pues el mismo efectivamente fue efectuado por su Despacho, como consecuencia del cual citó el documento del estado del arte.

Así entonces, no considerar una alternativa terapéutica como una solución a un problema técnico eliminaría la posibilidad de la industria farmacéutica pudiera obtener patentes para sus invenciones; lo cual no solo contradice la Ley sino la evidencia del otorgamiento de patentes de invención en esta área de la ciencia.

Por lo tanto, toda vez que en el presente caso no solo es posible sino que fue hecho por el señor Examinador (i) identificar el estado del arte más cercano; (ii) identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y (iii) definir el problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano; el método problema solución es aplicable y debe ser llevado a cabo, con el fin de determinar si la invención reivindicada había sido sugerida

o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia.

Por otra parte, también es infortunado afirmar que el objeto reivindicado en la solicitud es obvio a partir de la enseñanzas de D1, toda vez que no habría sido obvio para un técnico medio en la materia reemplazar los radicales alquilamina/amida en R^2 de la Fórmula(I) de D1, con el átomo de hidrogeno de los compuestos actualmente reivindicados. Lo anterior por cuanto dicha sustitución tendría claramente un efecto significativo en las propiedades de las moléculas obtenidas, sustentado en la descripción, y porque a partir de las enseñanzas de dicho documento, un técnico medio en la materia no tendría motivación para realizar dicha sustitución.

Adicionalmente, respetuosamente ponemos en consideración del señor Examinador las diferencias existentes entre el grupo hidroxi-tetrahidro-naftaleno de los compuestos de la presente solicitud y los grupos de R^1 en la fórmula (I) del documento D1. A saber, hay 15 grupos diferentes en R^1 sustituyendo la Fórmula (I) de D1 y no existe ninguno idéntico al grupo hidroxi-tetrahidro-naftaleno de los compuestos en las presentes reivindicaciones.

Si bien el radical identificado por el Examinador como el mas cercano incluye un grupo tetrahidro-naftaleno, este se encuentra unido al grupo ureida de Fórmula (I) de D1 por medio de un anillo insaturado (a través de un grupo alquilo opcional) y no por medio de un anillo saturado, característica reivindicada en los presentes compuestos.

Asimismo, la Fórmula (I) de D1 no permite la posibilidad de que el grupo tetrahidro-naftaleno incluya un grupo hidroxilo (incluyendo

los radicales R^5 y R^6), y por lo tanto, tampoco sugiere que un grupo hidroxilo esté presente en la posición 7 del sistema de anillo fusionado, tal como se indica en los compuestos reivindicados en la presente solicitud. Adicionalmente, dicho documento no sugiere que el anillo proximal al grupo ureida pueda ser sustituido por un halógeno o alquiloC_{1-6} (ver Z^2 de la presente solicitud).

Por lo tanto, teniendo en cuenta las diferencias estructurales entre los compuestos, no es posible considerar que los compuestos reivindicaciones se puedan derivar de manera obvia de los compuestos de D1, así como tampoco que un técnico medio en la materia, partiendo de las enseñanzas de dicho documento, tendría motivación alguna para realizar las sustituciones necesarias con el fin de obtener los compuestos de las presentes reivindicaciones.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en D1 con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados y que dicha modificación permite obtener una alternativa a la solución de un problema técnico; se puede concluir, que dicho documento no anticipa la materia de la presente invención y por lo tanto no afecta el nivel inventivo de la misma.

3.3 UNIDAD DE INVENCIÓN

A este respecto, es evidente que una vez demostrada la novedad y el nivel inventivo de los compuestos aquí reivindicados, la objeción sobre la falta de unidad de invención *a posteriori* se debe dar por superada, toda vez que el núcleo de los compuestos reivindicados, esto es, el grupo hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea

214

~~214~~

es novedoso y no se podía derivar de manera obvia a partir de las anterioridades del estado de la técnica (D1).

3.4 Finalmente, respetuosamente ponemos de presente al Despacho que si bien comprendemos que el mismo es autónomo en cuanto al estudio de patentabilidad se refiere, la presente invención fue objeto de patente en Europa(N° concesión: EP-1506167B1).

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

5. **Anexos:**

5.1 Nuevo pliego reivindicatorio con 10 reivindicaciones;
5.2 Formulario para modificaciones;
5.3 Recibo por valor de $103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente;

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14033-841-008-1
NNJ\NNJ\ID-131120\WPC14033
No. M-2008-131120\NNJ

Sr. Juez:

[illegible] a V.S. y por su intermedio a quien corresponda, en virtud de lo dispuesto por el artículo 1º de la Ley 25.561 y por el Decreto 1570/01, que ha sido notificado el embargo trabado sobre las cuentas de mi mandante, [illegible] Banco [illegible] Sucursal [illegible] Cuenta Corriente [illegible] Caja de Ahorro [illegible] Plazo Fijo [illegible] Otros [illegible] hasta la suma de $ [illegible].

Que, en virtud de lo dispuesto por el artículo 2º del Decreto 1570/01, mi mandante solicita que se ordene el levantamiento de la medida cautelar trabada sobre las cuentas bancarias mencionadas, en razón de encontrarse comprendida en la excepción prevista en el artículo 2º inciso a) del Decreto 1570/01, ya que los fondos depositados en las mismas son de origen previsional.

Asimismo, solicita que se ordene el levantamiento de la medida cautelar trabada sobre las cuentas bancarias mencionadas, en razón de encontrarse comprendida en la excepción prevista en el artículo 2º inciso b) del Decreto 1570/01, ya que los fondos depositados en las mismas son de origen salarial.

Proveer de conformidad, SERÁ JUSTICIA.

[illegible]

T.P.A. Nº 31.313

[illegible]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: BAYER HEALTHCARE AG
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen, Alemania

Domicilio: Leverkusen, Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 04.122.513

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a esta solicitud y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6 Comprobante de pago No. 08-58.043 **Fecha:** 21 de julio de 2008

7 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por $103.000, por concepto de modificaciones.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA:** _____

C.C. 438.019 de Usaquén **T.P.A.** 31.929

NNJ

Espacio reservado para el radicado de salida

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y NOTIFICACIONES

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No 72-55

Teléfono: 347 36 11

E-mail: civeile@gmail.com

CENTRO POBLADO

C.C. ☒ NIT ☐

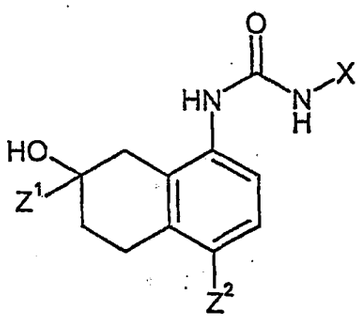
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 4703.012.72.25.000

~~216~~

REIVINDICACIONES

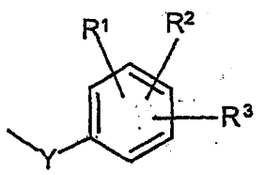
1. Un derivado hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), sus formas tautoméricas o estereoisoméricas, o una sal del mismo



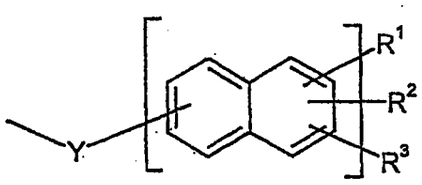
(I)

donde

X representa alquilo C_{1-6},

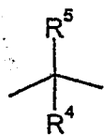


, o

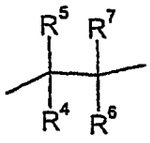


en la que

Y representa un enlace directo,



, o



R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno,

REIVINDICACIONES

1. Un derivado hidroxi tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), sus formas

(I)

dentro

10 X representa alquilo C

en la que

Y representa un enlace dieselo,

15 R_1, R_2 y R_3 representan independientemente hidrógeno, halógeno,

hidroxi, nitro, carboxi, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})-amino, cicloalquil C_{3-8}-amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanoílo C_{1-6}, alcanoil C_{1-6}-amino, carbamoílo, alquil C_{1-6}-carbamoílo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C_{1-6}-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6}, o alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

R^4, R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o fenilo;

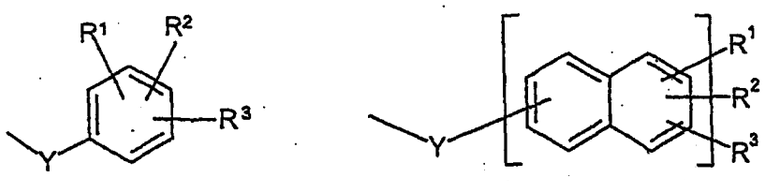
Z^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

Z^2 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6}.

2. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

donde

X representa



, o

donde

hidroxi, nitro, carboxi, amido, alquilamino C_{1-6} dialquil C_{1-6}-amino, cicloalquil C_{3-6}-amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, ternilo, bencilo, sulfamoilo, alcanoilo C_{1-6} alcanoil C_{1-6}-amino, carbamoilo, alquil C_{1-6}-carbamoilo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C_{1-6}-carbonilo o mono-, di- o tri-halogeno, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halogeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6} o alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

R^4, R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o fenilo;

Z^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

Z^2 representa nitrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6},

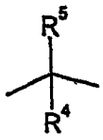
2. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de aceptable con la indicación 1.

donde:

Y representa

donde:

Y representa un enlace directo, o



R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, carboxilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, di(alquil C_{1-6})-amino, cicloalquil C_{3-8}-amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanoílo C_{1-6}, alcanoil C_{1-6}-amino, carbamoílo, alquil C_{1-6}-carbamoílo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C_{1-6}-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6}, o alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

3. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

donde

X representa

Y representa un enlace directo, o

R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi, carboxilo, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil C_{1-6}-amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, fenilo, bencilo, sulfonamida, alcanoilo C_{1-6}, alcanol C_{1-6}, amino, carbamoilo, alquil C_{1-6}-carbamoilo, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C_{1-6}-carbonilo o mono-, di- o trihalógeno, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno, tetrazol opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6} o alquil C_{1-6}-ilo opcionalmente sustituido con mono-, di- o trihalógeno,

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}

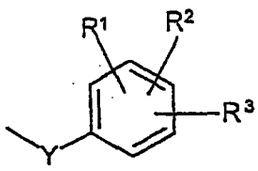
y

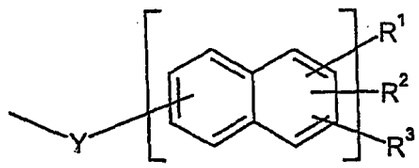
cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno,

El derivado de hidroxi-ketoamido-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

donde

X representa





, o

donde

Y representa un enlace directo o



R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, di(alquil C_{1-6})-amino, cicloalquil C_{3-8}-amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi C_{1-6}-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6}, o alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

4. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

donde

Y representa un enlace directo o

R^1, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, di(alquil C_{1-6}) amino, dioxolanil C_{3-8}-amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con cloro, alcoxi C_{1-6}-carbonilo o mono-, di- o tri-halógeno, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno, fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-6} o alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido con mono-, di- o tri-halógeno;

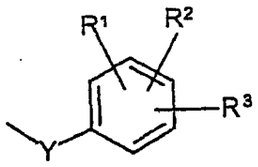
cada uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

cada uno de Z', y Z'' representa hidrógeno.

4. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftaleno-amina de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

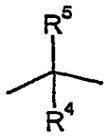
donde

X representa



donde

Y representa un enlace directo o



donde

R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, ciclopentilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi;

cada uno de R^3, R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

5. El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

donde

X representa

X representa

donde

Y representa un enlace directo o

donde

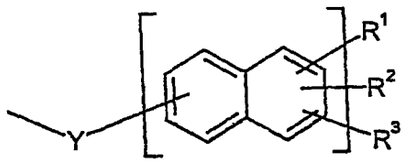
R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, cicloperilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi;

cada uno de R^3, R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

El derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de aceptable para la

X representa



donde

Y representa un enlace directo o



donde

R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, ciclopentilamino, trifluorometilo o trifluorometoxi;

cada uno de R^3, R^4 y R^5 representa hidrógeno; y

cada uno de Z^1 y Z^2 representa hidrógeno.

6. Un derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I), su forma tautomérica y estereoisomérica, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea de fórmula (I) se selecciona entre el grupo compuesto por:

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;

N-(3-clorofenil)-*N'*-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[3-(trifluorometil)fenil]urea;

N-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-*N'*-[4-(trifluorometil)fenil]urea;

3-({[(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil}amino)benzoato de etilo;

This text is printed on acid-free paper. ∞

Copyright © 1997 by John Wiley & Sons, Inc.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning or otherwise, except as permitted under Sections 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without either the prior written permission of the Publisher, or authorization through payment of the appropriate per-copy fee to the Copyright Clearance Center, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, (978) 750-8400, fax (978) 750-4744. Requests to the Publisher for permission should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 605 Third Avenue, New York, NY 10158-0012, (212) 850-6011, fax (212) 850-6008. E-mail: PERMREQ@WILEY.COM.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Condensed chemical dictionary.
Illustrated chemical dictionary — 13th ed./revised by
Rikhen J. [illegible]
p. cm.
ISBN [illegible] (hardcover)
1. Chemistry-Dictionaries. I. Hawley, Gessner Goodrich, 1905–1983.
II. Lewis, Richard J., Sr. III. Title.
QD5.C5 1997
540'.3—dc21 97-13702
CIP

Printed in the United States of America

10 9 8 7 6

01/18/2010 LUN 09:30 [TX/RX 8838] 007

arsenic trifluoride. (arsenious fluoride).
CAS: 7784-35-2. AsF_3.
Properties: Mobile liquid that fumes in air.
Hazard: Extremely toxic.
Use: Fluorinating reagent, catalyst, ion implantation source, and dopant.

arsenic trioxide. (crude arsenic; white arsenic; arsenious acid; arsenious oxide; arsenous anhydride).
CAS: 1327-53-3. As_2O_3.
Properties: White powder; odorless; tasteless. D 3.865. Slightly soluble in water; soluble in acids, alkalies, and glycerol. Sublimes on heating.
Derivation: Smelting of copper and lead concentrates. Flue dust to which pyrite or galena concentrations are added yields As_2O_3 vapor. Condensation gives product of varying purity called crude arsenic (90–95% pure). A higher-purity oxide called white arsenic (99+% pure) is obtained by resubliming the crude As_2O_3.
Hazard: A human carcinogen.
Use: Pigments, ceramic enamels, aniline colors, decolorizing agent in glass, insecticide, rodenticide, herbicide, sheep and cattle dip, hide preservative, wood preservative, preparation of other arsenic compounds.

arsenic trisulfide. (arsenious sulfide; arsenic sulfide [yellow]; arsenous sulfide; arsenic tersulfide).
CAS: 1303-33-9. As_2S_3.
Properties: Yellow crystals or powder, changes to a red form at 170C. D 3.43, mp 300C. Insoluble in water and hydrochloric acid; dissolves in alkaline sulfide solutions and nitric acid.
Derivation: Occurs in nature as the mineral orpiment. May be precipitated from arsenious acid solution by the action of hydrogen sulfide.
Grade: Technical, pigment, single crystals.
Use: Pigment, reducing agent, pyrotechnics, glass used for infrared lenses, semiconductors, hair removal from hides.

arsine. (arsenic hydride).
CAS: 7784-42-1. AsH_3.
Properties: Colorless gas. Fp −113.5C; bp −62C, decomposes 230C. Soluble in water; slightly soluble in alcohol and alkalies.
Derivation: Reaction of aluminum arsenide with water or hydrochloric acid, electrochemical reduction of arsenic compounds in acid solutions.
Grade: Technical, 99% pure or in mixture with other gases.
Hazard: Highly poisonous by inhalation. TLV: 0.05 ppm.
Use: Organic synthesis, military poison, doping agent for solid-state electronic components.

arsphenamine. A specific for syphilis originally developed by Ehrlich, but no longer in use. It was a derivative of arsenic and benzene.
See Ehrlich.

"Artic" *[Du Pont]*. TM for refrigeration grade of methyl chloride.

artificial cinnabar. See mercuric sulfide, red.

artificial snow. A copolymer of butyl and isobutyl methacrylate, often dispersed from an aerosol bomb or other atomizing device, used in decorative window displays, etc. Man-made snow is crystallized water vapor made by mechanical means.

aryl. A compound whose molecules have the ring structure characteristic of benzene, naphthalene, phenanthrene, anthracene, etc., (i.e., either the 6-carbon ring of benzene or the condensed 6-carbon rings of the other aromatic derivatives). For example, an aryl group may be phenyl C_6H_5 or naphthyl $C_{10}H_8$. Such groups are often represented in formulas by "R."
See alkyl.

arylalkyl. A compound containing both aliphatic and aromatic structures, e.g., alkyl benzenesulfonate. Also called aralkyl.

As. Symbol for arsenic.

***as-*.** Abbreviation for asymmetrical, same as *uns-*.

ASA. (1) American Standards Association. (2) Abbreviation for acrylic ester-modified styrene acrylonitrile terpolymer.
See "Luran Sulfur."

asarone.
See 2,4,5-trimethoxy-1-propenylbenzene.

asbestine. A soft, fibrous magnesium silicate.
Use: As a filler in paper, rubber, and plastics.

asbestos.
CAS: 1332-21-4. A group of impure magnesium silicate minerals that occur in fibrous form.
Properties: White, gray, green, brown. D 2.5. Noncombustible.
(1) Serpentine asbestos is the mineral chrysotile, a magnesium silicate. The fibers are strong and flexible, so that spinning is possible with the longer fibers. A microcrystalline form, TM "Avibest," has been developed.
(2) Amphibole asbestos includes various silicates of magnesium, iron, calcium, and sodium. The fibers are generally brittle and cannot be spun, but are more resistant to chemicals and to heat than serpentine asbestos.
(3) Amosite.
(4) Crocidolite.
Occurrence: Vermont, Arizona, California, North Carolina, Africa, Italy, Yukon, Quebec, Mexico,

01/18/2010 LUN 09:56 [# TX/RX 6338] 008

18

505

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 122513
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K $^{31}/_{17}$
Concepto Técnico No. 1238

Patente de Invención	[X]		Patente de Modelo de Utilidad	[ ]	
Vía Nacional	[ ]				
Vía PCT (fase nacional)	[X]	Cap. I	[ ]	Cap. II	[X]

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 69 a 159

1.2. Reivindicaciones: Folios: 160 a 169
Folios: 216 a 223 Memorial de 24/07/2008
Folios: 254 a 259 Memorial de 03/02/2010

1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP03/04395
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	28/04/2003
Publicación. Internacional:	WO03/095420
Fecha Pub. Internacional:	20/11/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	08/12/2004
Fecha Sol. Nacional:	06/12/2004

1.4. Prioridad: GB0210512.0 de 08/05/2002
GB0227262.3 de 21/11/2002

1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 209 a 224 Memorial de 24/07/2008
Folios: 245 a 262 Memorial de 03/02/2010

2. Objeto de la invención

Nuevo Título de la solicitud

Derivados de N-(hidroxi-tetrahidro-naftalenil)-N´-(alquil-fenil)-úrea

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 6: Se reivindican compuestos derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea de fórmula (I):

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 12?513
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/...
Concepto Técnico No. 1438

Patente de Invención [X] Patente de Modelo de Utilidad [ ]

Vía Nacional [ ]

Vía PCT (fase nacional) [X] Cap. I [ ] Cap. II [X]

Con el 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:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 88 a 189

1.2. Reivindicaciones: Folios: 190 a 199
Folios: 216 a 222 Memorial de 24/07/2008
Folios: 254 a 258 Memorial de 03/02/2010

1.3. Datos PCT:
Solicitud Internacional: PCT/EP03/04336
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 28/04/2003
Publicación Internacional: WO03/094920
Fecha Pub. Internacional: 20/11/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 08/12/2004
Fecha Sol. Nacional: 08/12/2004

1.4. Prioridad: GR20210512 0 de 08/05/2002
GB0227262.3 de 21/11/2002

1.5. Reemplaza del solicitante: Folios: 209 a 224 Memorial de 24/07/2008
Folios: 245 a 252 Memorial de 03/02/2010

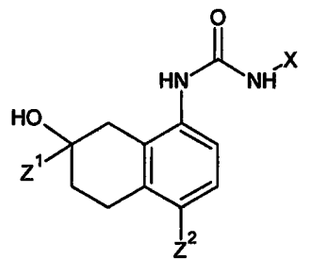
2. Objeto de la invención

Nuevo Título de la solicitud

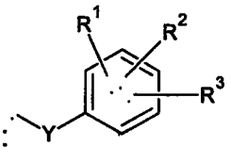
Derivados de N-(hidroxi-terminado-naftaleno)-N'-(alquil-fenil) urea

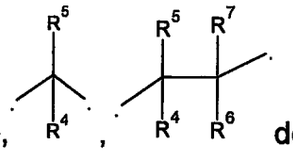
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 6: Se reivindican compuestos derivados de hidroxi-terminado-naftaleno-urea de fórmula (I):



Para la cual:

X representa: 

Y representa un enlace directo,  donde R_4, R_5, R_6 y R_7 pueden ser –H, alquilo C_{1-6} o fenilo

Z^1 representa –H o alquilo C_{1-6}

Z^2 representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}

Reivindicaciones 7 a 9: Se reivindican las composiciones medicamentosas que comprenden un derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea conforme a las cláusulas precedentes.

Sustento Descriptivo

La presente invención se refiere a derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea que son útiles como ingrediente activo de preparaciones farmacéuticas. Los derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea del a invención tienen actividad antagonista del receptor vanilloide (VR) y pueden usarse para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de (VR1), en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria.

En el estado del arte existen documentos relacionados con derivados de amina con actividad sobre el receptor vaniloide, al igual que pruebas relacionadas con la modulación del receptor, no obstante ninguna de las referencias describen derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea simples y con actividad antagonista de VR1.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K $^{31}/_{17}$** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Descripción *(artículo 28 D. 486)*

La solicitud cumple los presupuestos normativos del artículo 28 de la Decisión 486 toda vez que incluye una descripción clara y completa de la invención para que una persona pueda ejecutarla. Además indica el problema técnico que se resuelve con el diseño de compuestos con capacidad para modular la actividad del receptor vaniloide y que presentan en su estructura el núcleo básico de hidroxi-tetrahidro-

para la cual:

X representa

Y representa un enlace directo, donde R_4, R_5, R_6 y R_7 pueden ser –H, alquilo C_{1-6} o lenilo

Z representa –H o alquilo C_{1-6}

Z' representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}

Reivindicaciones 7 a 9: Se reivindican las composiciones medicamentosas que comprenden un derivado de indoxi-tetrahidro-naftalenil-urea conforme a las reivindicaciones precedentes.

Sistema Receptivo

La presente invención se refiere a derivados de indoxi-tetrahidro-naftalenil-ureas que son útiles como ingredientes activos de preparaciones farmacéuticas. Los derivados de indoxi-tetrahidro-naftalenil-ureas del a invención tienen actividad antagonista del receptor vanilloide (VR1) y pueden usarse para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de (VR1), en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria.

En el estado del arte existen documentos relacionados con derivados de urea con actividad sobre el receptor vanilloide, al igual que pruebas relacionadas con la modulación del receptor, no obstante ninguna de las referencias describen derivados de indoxi-tetrahidro-naftalenil-urea simples y con actividad antagonista de VR1.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasifica en la sección A 61 K 31/[illegible] de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

La solicitud cumple los presupuestos normativos del artículo 28 de la Decisión 486 toda vez que incluye una descripción clara y completa de la invención para que una persona pueda ejecutarla. Además indica el problema técnico que se resuelve con el diseño de compuestos con capacidad para modular la actividad del receptor vanilloide y que presentan en su estructura el núcleo básico de indoxi-tetrahidro-

naftalenil-úrea acompañado de un radical fijo sobre el grupo amino de tipo alquil-fenilo.

3.2 <u>Reivindicaciones</u> (*artículo 30 D. 486*)

Las reivindicaciones 1 a 9 presentes en los folios 254 a 259 definen la materia de manera clara y precisa, toda vez que delimitan su contenido en términos de un derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea que presentan como radical fijo del grupo amino un grupo alquil-fenilo y de sus composiciones medicamentosas que permiten modular la actividad del receptor vaniloide (VR1), por lo que esta Superintendencia considera que la materia tal y como se encuentra modificada cumple con los presupuestos normativos del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención *(artículo 25 D. 486)*

La materia reivindicada corresponde a un grupo de invenciones relacionadas entre sí en virtud del concepto común e inventivo que se concreta en la forma de derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea que presentan como radical fijo del grupo amino un grupo alquil-fenilo, por lo que la materia tal y como se encuentra definida cumple a cabalidad con los presupuestos normativos del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención y supera las objeciones formuladas en las etapas previas a la decisión definitiva.

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

La materia definida en las cláusulas 1 a 9 de los folios 254 a 259 corresponde a una invención de producto en el sentido estricto de la Decisión 486, toda vez que hace mención a los compuestos derivados del núcleo de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea que presentan como radical fijo del grupo amino un grupo alquil-fenilo, por lo que no incurre en ninguna de las exclusiones a la patentabilidad señaladas el artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad *(artículo 20 D. 486 literal a)-d))*

Los compuestos de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea que presentan como radical fijo del grupo amino un grupo alquil-fenilo conforme al contenido de las cláusulas 1 a 9 de los folios 254 a 259 son una invención y no constituyen excepción alguna a la patentabilidad, por lo que superan los presupuestos normativos señalados por el artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso *(artículos 14 y 21 D. 486)*

La materia definida en las cláusulas 1 a 9 de los folios 254 a 259 es una invención de producto correspondiente al sector farmacéutico y se define cumpliendo a cabalidad los presupuestos normativos del artículo 14 de la Decisión 486, dado que no hace referencia a un uso o segundo uso atribuido a sustancias farmacológicamente activas, sino que corresponde a la definición de compuestos derivados del núcleo hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea que presentan como radical fijo del grupo amino un grupo alquil-fenilo y de las composiciones medicamentosas que los contienen.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la

naftalenil-urea acompañado de un radical tipo sobre el grupo amino de tipo ciclil-amil

3.2 Reivindicaciones (artículo 29 D. 46ª)

Las reivindicaciones 1 a 9 presentes en los folios 254 a 259 definen la mejora de una a cuarta y piedra, toda vez que definirán su contenido en términos de un derivado de indoxi-tetrahidro-naftalenilurea que presentan como radical tipo ciclil grupo amino un grupo alquil-tenilo y de sus composiciones medicamentosas que pueden modular la actividad del receptor vanilloide (VR1), por lo que esta Superintendencia considera que la materia tal y como se encuentra modificada cumple con los presupuestos normativos del artículo 20 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

La materia reivindicada corresponde a un grupo de invenciones relacionadas entre sí en virtud del concepto común e inventivo que se concreta en la forma de derivados de indoxi-tetrahidro-naftalenilurea que presentan como radical tipo ciclil grupo amino un grupo alquil-tenilo, por lo que ambos a cantidad con los presupuestos normativos del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención y supera las objeciones formuladas en las etapas previas a la decisión definitiva.

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

La materia definida en las cláusulas 1 a 9 de los folios 254 a 259 corresponde a una invención de producto en el sentido de la Decisión 486, toda vez que hace mención a los compuestos derivados del núcleo de indoxi-tetrahidro-naftalenilurea que presentan como radical tipo del grupo amino un grupo alquil-tenilo, por lo que no incurre en ninguna de las exclusiones a la patentabilidad señaladas el artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))

Los compuestos de indoxi-tetrahidro-naftalenilurea que presentan como radical tipo del grupo amino un grupo alquil-tenilo conforme al contenido de las cláusulas 1 a 9 de los folios 254 a 259 son una invención y no constituyen excepción alguna a la patentabilidad, por lo que superan los presupuestos normativos señalados por el artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D. 486)

La materia definida en las cláusulas 1 a 9 de los folios 254 a 259 es una invención de producto correspondiente al sector farmacéutico y se define cumpliendo a cabalidad los presupuestos normativos del artículo 14 de la Decisión 486, dado que no hace referencia a un uso o segundo uso atribuido a sustancias farmacológicamente activas, sino que corresponde a la definición de compuestos derivados del núcleo indoxi-tetrahidro-naftalenilurea que presentan como radical tipo del grupo amino un grupo alquil-tenilo y de las composiciones medicamentosas que los contienen.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la

cual se reivindica prioridad es: 29/10/2001, esta Superintendencia concluye que no se encontraron documentos que anticiparan todos los elementos esenciales y característicos de la materia reivindicada, cuales son la unión directa del radical ureido a un anillo de tetrahidro-naftalenilúrea por vía del anillo aromático y la sustitución de tipo hidroxilo sobre el anillo saturado, así como la incorporación de un radical bencilo sobre el grupo amino libre del radical ureido, sin incluir sustituyentes adicionales sobre los átomos de nitrógeno del radical ureido y adicionalmente la actividad específica como inhibidores del receptor vaniloide (VR1), por lo que a materia tal y como se encuentra definida en los folios 254 a 259 corresponde en sentido estricto a una invención de producto del sector farmacéutico.

9. Análisis de patentabilidad (*artículo 14 D. 486*)

9.1 Novedad *(artículo16 D. 486)*

Considerando todos los elementos esenciales y característicos de la serie de compuestos definidos bajo la estructura hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea conforme a los folios 254 a 259 en las cláusulas 1 a 9, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos que anticipen todas las características de la materia reivindicada, cuales son la unión directa del radical ureido a un anillo de tetrahidro-naftalenilúrea por vía del anillo aromático y la sustitución de tipo hidroxilo sobre el anillo saturado, así como la incorporación de un radical bencilo sobre el grupo amino libre del radical ureido, sin incluir sustituyentes adicionales sobre los átomos de nitrógeno del radical ureido, por lo que se concluye que la materia tal y como se encuentra definida cumple con el requisito técnico de Novedad, tal y como lo establece el artículo 16 de la Decisión 486.

9.2 Nivel inventivo *(artículo18 D. 486)*

Teniendo en cuenta los elementos característicos de la materia reivindicada en los folios 254 a 259, cláusulas 1 a 9, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos a partir de los cuales fuera posible derivar los elementos característicos de los compuestos reivindicados, cuales son: la presencia de un grupo ureido, la unión directa del radical ureido a un anillo de de tetrahidro-naftalenilúrea por vía del anillo aromático y la sustitución de tipo hidroxilo sobre el anillo saturado, así como la incorporación de un radical bencilo sobre el grupo amino libre del radical ureido, sin incluir sustituyentes adicionales sobre los átomos de nitrógeno del radical ureido, así como el efecto técnico asociado a los compuestos que tiene que ver con la actividad específica como moduladores del receptor vaniloide (VR1).

En consecuencia, la materia tal y como fue modificada mediante memorial de fecha 03/02/2010 no constituye materia obvia a los ojos de una persona versada en la materia, por lo que cumple a cabalidad con el requisito técnico de nivel Inventivo en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

9.3 Aplicación industrial *(artículo19 D 486)*

La materia reivindicada cumple con el requisito del artículo 19 de la Decisión 486, toda vez que los compuestos y las composiciones medicamentosas que los contienen se pueden fabricar a escala industrial, en virtud de la capacidad tecnológica de la industria farmacéutica.

cuya reivindicación prioridad es 29/10/2001, esta Superintendencia concluye que lo se encontraron documentos que anticiparan todos los elementos esenciales y característicos de la materia reivindicada, cuales son la unión directa del radical unido a un anillo de tetrahidro-naftalenilurea por vía del anillo aromático y la sustitución de tipo hidroxilo sobre el anillo saturado, así como la incorporación de un radical amino sobre el grupo amino libre del radical unido, sin incluir sustituyentes adicionales sobre los átomos de nitrógeno del radical unido y como se encuentra definida en los folios 254 a 259 correspondiente en secuencia al presente dictamen.

3. Aplicación de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

3.1 Novedad (artículo 15 D. 486)

Considerando todos los elementos esenciales y característicos de la serie de compuestos definidos bajo la estructura indoxi-tetrahidro-naftalenilurea contenida a los folios 254 a 259 en las cláusulas 1 a 9, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos que anticipen todas las características de la materia reivindicada, cuales son la unión directa del radical unido a un anillo de tetrahidro-naftalenilurea por vía del anillo aromático y la sustitución de tipo hidroxilo sobre el anillo saturado, así como la incorporación de un radical bencilo sobre el grupo amino libre del radical unido, sin incluir sustituyentes adicionales sobre los átomos de nitrógeno del radical unido, por lo que se concluye que la materia tal y como se encuentra definida cumple con el requisito técnico de Novedad, tal y como lo establece el artículo 15 de la Decisión 486.

3.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

Teniendo en cuenta los elementos característicos de la materia reivindicada en los folios 254 a 259, cláusulas 1 a 9, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos a partir de los cuales fuera posible derivar los elementos característicos de los compuestos reivindicados, cuales son: la presencia de un grupo unido de unión directa del radical unido a un anillo de tetrahidro-naftalenilurea por vía del anillo aromático y la sustitución de tipo hidroxilo sobre el anillo saturado, así como la incorporación de un radical bencilo sobre el grupo amino libre del radical unido, sin incluir sustituyentes adicionales sobre los átomos de nitrógeno del radical unido, así como el estado técnico asociado a los compuestos que tiene que ver con la actividad esquelética como moduladores del receptor vanilloide (VR1).

En consecuencia, la materia tal y como fue modificada mediante memorial de fecha 05/05/2010 no constituye materia obvia a los ojos de una persona versada en la materia por lo que cumple a cabalidad con el requisito técnico de nivel inventivo en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

3.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La materia reivindicada cumple con el requisito del artículo 19 de la Decisión 486, toda vez que los compuestos y las composiciones medicamentosas que los contienen se pueden fabricar a escala industrial, en virtud de la capacidad tecnológica de la industria farmacéutica.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 9 (folios: 254 a 259).

Bogotá, D.C., 26/03/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. **1238**	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. **202044**

10. C[illegible]clusion:

En co[illegible]secuencia y por todo lo expuesto anteriormente, **se recomienda Conceder** las [illegible]acciones 1 a 8 (folios: 234 a 239)

Bogotá D.C., 26/03/2010

CONCEPTO TECNICO No. 1239	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202044

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 5 :		(11) International Publication Number: WO 92/09285
A61K 31/66 // (A61K 31/66 A61K 31:165)	A1	(43) International Publication Date: 11 June 1992 (11.06.92)

(21) International Application Number: PCT/US91/08678

(22) International Filing Date: 25 November 1991 (25.11.91)

(30) Priority data:
618,743 27 November 1990 (27.11.90) US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US).

(72) Inventor: BRAND, Larry, Milton ; 4290 Berryhill Lane, Cincinnati, OH 45242 (US).

(74) Agent: REED, T., David; The Procter & Gamble Company, Ivorydale Technical Center, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217-1087 (US).

(81) Designated States: AT, AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH, CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE, DE (European patent), DK, DK (European patent), ES, ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB, GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KP, KR, LK, LU, LU (European patent), MC, MG, ML (OAPI patent), MN, MR (OAPI patent), MW, NL, NL (European patent), NO, PL, RO, SD, SE, SE (European patent), SN (OAPI patent), SU+,TD (OAPI patent), TG (OAPI patent).

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: COMBINATIONS OF VANILLOID COMPOUNDS AND PHOSPHONATE ANTIVIRAL COMPOUNDS FOR TREATMENT OF HERPES INFECTIONS

(57) Abstract

The subject invention involves methods of treating or preventing lesion epidodes in humans, due to *Herpes* infections, comprising administering to the human a combination of a vanilloid compound and a phosphonate antiviral compound.

+ See back of page

In structure (1), the -Z moiety is selected from hydrogen, hydroxy and methoxy; preferred -Z is selected from hydroxy and methoxy. Most preferred -Z is methoxy.

In structure (1), the -Y- moiety is selected from -O-, -S-, $-NR^4-$, $-OC(O)-$, $-OSO_3^-$-, and $-OPO_3^=$-, where $-R^4$ is selected from hydrogen and C_1-C_4 alkanyl; preferred -Y- is selected from -O- , -S- and -NH-. More preferred -Y- is selected from -O- and -S-; most preferred -Y- is -O-.

In structure (1) the -V moiety is selected from hydrogen, short chain alkyl, and $-CR^2_2-CR^2_2-NH_2$. Preferred -V is selected from C_1 to C_3 alkyl and hydrogen. Even more preferred -V is selected from hydrogen and methyl, especially hydrogen. Also more preferred is -V being $-CR^2_2-CR^2_2-NH_2$.

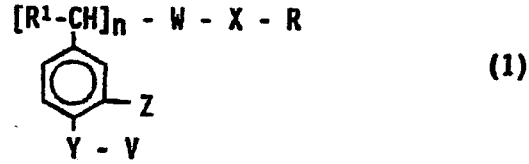
The $-R^2$ moieties are each independently selected from hydrogen; halogen; unsubstituted or substituted alkyl, the alkyl portion having from about 1 to about 6 carbon atoms; substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl; and carboxylate; or two $-R^2$ moieties are covalently bonded to form a substituted or unsubstituted alkyl, heteroalkyl, aryl or heteroaryl ring having from about 3 to about 8 atoms, preferably 3-6 atoms, in the ring, including from 0 to about 3 heteroatoms. It is preferred that no more than two $-R^2$ are other than hydrogen. Preferred $-R^2$ substituents other than hydrogen include unsubstituted and substituted lower alkyl (preferred substituents being hydroxy, amino and phenyl) and unsubstituted and substituted phenyl. It is preferred that at least one $-R^2$ on the alpha carbon atom (the carbon atom bonded directly to the Y moiety) be a hydrogen. Also preferred is at most only one $-R^2$ being other than hydrogen. Also preferred is all $-R^2$ being hydrogen.

Also preferred is where both $-R^2$ on the alpha carbon atom are hydrogen and both $-R^2$ on the beta carbon atom (the carbon atom bonded directly to the alpha carbon atom) are unsubstituted or substituted alkyl or are covalently bonded to form a substituted or unsubstituted alkyl or heteroalkyl ring having from about 3 to about 8 atoms, including from 0 to about 3 heteroatoms, in the ring. Preferred is a substituted or unsubstituted alkyl ring having from about 3 to about 6 carbon atoms, more

The term "pharmaceutically-acceptable carrier", as used herein, means one or more compatible solid or liquid filler diluents or encapsulating substances which are suitable for administration to a human or lower animal. The term "compatible", as used herein, means that the components of a pharmaceutical carrier are capable of being commingled with the vanilloid compounds and with each other, in a manner such that there is no interaction which would substantially reduce the pharmaceutical efficacy of the pharmaceutical composition under ordinary use situations. Pharmaceutically-acceptable carriers must, of course, be of sufficiently high purity and sufficiently low toxicity to render them suitable for administration to the human or lower animal being treated.

Vanilloid Compounds and Compositions

The vanilloid compounds useful in the present invention are natural and synthetic vanilloid compounds, and the pharmaceutically-acceptable salts thereof, having the general structure:



(1)

In structure (1) n = 0 or 1.

In structure (1), the -W-X- moiety is selected from -C(O)NH-, -C(S)NH-, $-S(O)_2NH-$, -NHC(O)O-, -NHC(S)O-, -NHC(O)NH-, and -NHC(S)NH-. Preferred -W-X- is selected from -C(O)NH-, -C(S)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(S)NH- and $-S(O)_2NH-$. More preferred -W-X- is selected from -C(O)NH-, -C(S)NH-, and -NHC(O)NH-. Most preferred -W-X- is -C(O)NH-. Either available bond of the -W-X- moiety may be bonded to the -R moiety, with the other bond being attached to the benzyl carbon atom, or directly attached to the benzene ring.

In structure (1), the $-R^1$ moiety is selected from hydrogen, hydroxy, lower alkyl esters of hydroxy, lower alkyl, and lower alkoxy. Preferred $-R^1$ is selected from hydrogen, hydroxy, and methyl; most preferred $-R^1$ is hydrogen.

preferably 3 or 4 or 5 carbon atoms in the ring. Preferred -R^2 alkyl moieties on the beta carbon atom are saturated or unsaturated having a single double or triple bond, more preferred is that both -R^2 on the beta carbon be unsubstituted or substituted alkanyl or covalently bonded to form an unsubstituted or substituted alkanyl ring. More preferred still is that both -R^2 on the beta carbon atom are methyl or ethyl, especially methyl;

Also preferred is where both -R^2 on the alpha carbon atom are hydrogen, one -R^2 on the beta carbon atom is hydrogen and the other is arylalkyl or heteroarylalkyl, preferably having the structure -$(CH_2)_n$-Ar, wherein -Ar is aryl or heteroaryl and n is an integer from 1 to about 6; preferably n is 1 or 2, especially 1. Preferred aryl and heteroaryl moieties of this structure include unsubstituted and substituted phenyl, pyridyl, or furanyl, especially unsubstituted and substituted phenyl. Preferred substituents on the aryl or heteroaryl moiety include chloro, methyl, methoxy, nitro, fluoro, and C_1-C_4 alkyl. Most preferred aryl is phenyl, especially unsubstituted phenyl. In such compounds, the beta carbon is a chiral center; preferred compounds have the S-enantiomer structure: -V being

In structure (I) the -R moiety is a C_1-C_{24} alkyl moiety which may be straight, branched or cyclic chain and may be saturated, monounsaturated, or polyunsaturated, substituted or unsubstituted.

Preferred -R moieties are straight and branched chain alkanyl, straight and branched chain monounsaturated alkyl, straight and branched chain diunsaturated alkyl, and straight and branched chain triunsaturated alkyl. More preferred -R moieties are mono or diunsaturated or saturated, C_6-C_{14} straight or branched chain alkyls. Also more preferred are C_6-C_{14} straight chain alkyls, especially C_7-C_{14} straight chain alkanyls. Even more preferred are mono or diunsaturated alkenyls, or C_6-C_{14} straight chain alkenyls. Further preferred are monounsaturated

methoxyphenyl)-methyl)-9Z-dodecenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9Z-tetradecenamide; N-((4-(3-phenyl-2(S)-2-amino-1-propoxy)-3-methoxyphenyl)methyl)-nonanamide; and the pharmaceutically-acceptable salts and amides thereof. More preferred compounds useful in the methods of the present invention include 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide; N-vanillylnonanamide; N-(9-decenyl)-4-hydroxy-3-methoxyphenylacetamide; N-(9Z-dodecenyl)-4-hydroxy-3-methoxyphenylacetamide; N-(9Z-tetradecenyl)-4-hydroxy-3-methoxyphenylacetamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9-decenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9Z-dodecenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9Z-tetradecenamide; N-((4-(3-phenyl-2(S)-2-amino-1-propoxy)-3-methoxyphenyl)-methyl)-nonanamide; and the pharmaceutically-acceptable salts and amides thereof.

Preferred pharamaceutically-acceptable salts for the vanilloid compounds are the ammonium carboxylic acid salts derived from organic carboxylic acids, especially the acetate and lactate salts.

Specific vanilloid pharmaceutical compositions useful in this invention are described in the following U.S. Patents, all incorporated by reference herein: U.S. Patent No. 4,401,663, Buckwalter, et al, issued August 30, 1983; U.S. Patent No. 4,424,205, LaHann, et al, issued January 31, 1984; U.S. Patent No. 4,443,473, Buckwalter, et al, issued April 12, 1984; U.S. Patent No. 4,493,848, LaHann, et al, issued January 15, 1985. Vanilloid pharmaceutical compositions preferably comprise one or more of the vanilloid compounds and a pharmaceutically-acceptable carrier. Total single dosages of the vanilloid compounds present in pharmaceutical compositions useful herein are generally from about 1 ug to about 1 g. Preferred single dosages are from about 10 ug to about 100 mg; more preferred are from about 100 ug to about 50 mg; and most preferred are from about 1 mg to about 10 mg.

The choice of a pharmaceutically-acceptable carrier to be used in conjunction with the vanilloid compounds in the subject invention is largely determined by the way the compound is to be

methoxyphenyl)-methyl]-9Z-dodecenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-methyl)-9Z-tetradecenamide; N-((4-(3-phenyl-2(S)-amino-1-propoxy)-3-methoxyphenyl)methyl)-nonanamide; and the pharmaceutically-acceptable salts and amides thereof. More preferred compounds useful in the methods of the present invention include N-(4-methyl-N-vanillyl)-9-nonenamide; N-vanillylnonanamide; N-(4-decanyl)-4-hydroxy-3-methoxybenylacetamide; N-(9Z-dodecenyl)-4-hydroxy-3-methoxybenylacetamide; N-(9Z-tetradecenyl)-4-hydroxy-3-methoxyphenylacetamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphen)acenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9-decenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9Z-dodecenamide; N-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-methyl)-9Z-tetradecenamide; N-((3-phenyl-2(S)-amino-1-propoxy)-3-methoxyphenyl)-methyl)-nonanamide; and the pharmaceutically-acceptable salts and amides thereof.

Preferred pharmaceutically-acceptable salts for the vanillotoid compounds are the anionic carboxylic acid salts derived from organic carboxylic acids, especially the acetate and lactate salts.

Specific vanilloid pharmaceutical compositions useful in this invention are described in the following U.S. Patents, all incorporated by reference herein: U.S. Patent No. 4,813,933, Buckwalter, et al, issued August 30, 1989; U.S. Patent No. 4,424,205, Lehmann, et al, issued January 31, 1984; U.S. Patent No. 4,564,631, Buckwalter, et al, issued April 14, 1986; U.S. Patent No. 4,462,842, Lehmann, et al, issued January 15, 1985. Vanilloid pharmaceutical compositions preferably comprise one or more of the vanilloid compounds and a pharmaceutically-acceptable carrier. Total single dosages of the vanilloid compound present in pharmaceutical compositions useful herein are generally from about 1 mg to about 1 g. Preferred single dosages are from about 10 mg to about 100 mg; more preferred are from about 100 mg to about 500 mg; and most preferred are from about 1 mg to about 10 mg.

The choice of a pharmaceutically-acceptable carrier to be used in conjunction with the vanilloid compounds in the subject invention is largely determined by the way the compound is to be

United States Patent [19]

Buckwalter et al.

[11] **4,443,473**

[45] **Apr. 17, 1984**

[54] **CARBAMATE DERIVATIVES**

[75] Inventors: **Brian L. Buckwalter**, Yardley, Pa.; **Thomas R. LaHann**, Cleves, Ohio

[73] Assignee: **The Procter & Gamble Company**, Cincinnati, Ohio

[21] Appl. No.: **384,685**

[22] Filed: **Jun. 3, 1982**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 279,091, Jun. 30, 1981, abandoned.

[51] Int. Cl.³ C07C 125/06; A61K 31/27

[52] U.S. Cl. ..... 424/300; 560/29; 260/455 A

[58] Field of Search ..... 424/300; 560/29; 260/455 A

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,268,582	8/1966	Zeile et al. .	
3,452,084	6/1969	Shavel et al.	424/300
3,801,624	4/1974	Biel et al.	424/300
3,832,365	8/1974	Wehrli et al. .	
3,983,164	9/1976	Thorne et al. .	
4,238,508	12/1980	Nelson .	
4,276,229	6/1981	Lee .	
4,313,958	2/1982	LaHann	424/324

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

626897	5/1963	Belgium .	
2153801	5/1972	Fed. Rep. of Germany	560/29
2153825	5/1972	Fed. Rep. of Germany	560/29
1336388	8/1963	France .	
6139413	10/1981	Japan .	
6147752	11/1981	Japan .	

OTHER PUBLICATIONS

Brunner et al., "About P-methoxy—and 3,4-dimethoxyphenylurethanes," *Monatshefte fur chemie*, vol. 63, (1933), pp. 374–384.

Shaw, "The Relation of Structure Configuration to the Herbicidal Properties and Phytotoxicity of Several Carbamates and Other Chemicals," *Weeds*, vol. 2, (1953), pp. 43–65 (Chem. Abs. 47:11638b).

Templeman et al., "Differential Effect of Synthetic Growth Substances and Other Compounds on Plant Species: Seed Germination and Early Growth Responses to Some Arylcarbamic Esters and Related Compounds," *Proc. Roy Soc.* B133, (1946), pp. 480–485 (Chem. Abs. 41:7039h).

Verdino et al., "Condensation of Aromatic Amines with Cholesteryl Chloroformate," *Monatshefte fur Chemie*, vol. 65, (1934), pp. 141–152 (Chem. Abs. 29:1830).

Kiernan, "A Study of Chemically Induced Acute Inflammation in the Skin of the Rat", *Quart. J. Exp. Physiol.*, vol. 62, (1977), pp. 151–161.

Jansco et al., "Direct Evidence for Neurogenic Inflammation and its Prevention by Denervation and by Pre-treatment with Capsaicin," *Br. J. Pharm. Chemother.*, vol. 31, (1967), pp. 138–151.

Arvier et al., "Modification by Capsaicin and Compound 40/80 of Dye Leakage Induced by Irritants in the Rat," *Br. J. Pharm.*, vol. 59, (1977), pp. 61–68.

Yaksh et al., "Intrathecal Capsaicin Depletes Substance P in the Rat Spinal Cord and Produces Prolonged Thermal Analgesia," *Science*, vol. 260, (1979), pp. 481–483.

Virus et al., "Pharmacologic Actions of Capsaicin: Apparent Involvement of Substance P and Serotonin," *Life Sciences*, vol. 24, (1979), pp. 1273–1281.

Jones et al., "The Relation Between Chemical Constitution and Pungency in Acid Amides," *J. Chem. Soc.*, vol. 27, (1925), pp. 2588–2598.

Newman, "Natural and Synthetic Pepper-Flavored Substances," *Chem. Prod.*, (Mar., 1954), pp. 102–106.

Szolesanyi et al., "Sensory Effects of Capsaicin Congeners," *Arzneim.-Forsch.*, vol. 25, (1975), pp. 1871–1881.

Szolesanyi et al., "Sensory Effects of Capsaicin Congeners," *Arzneim.-Forsch.*, vol. 26, (1976), pp. 33–37.

Hegyes et al., "Synthesis of Homovanillic Acid Derivatives of Capsaicin-Like Effect," *Acta. Phys. Chem.*, vol. 20, (1974), pp. 115–120.

Michalska et al., "Synthesis and Local Anesthetic Properties of N-substituted 3,4-Dimethoxyphenethylamine Derivatives," *Diss. Pharm. Pharmacol.*, vol. 24, (1972), pp. 17–25 (*Chem. Abs.* 77:19271a).

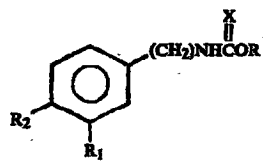
T. Szeki, "Contributions Towards Understanding the Relation Between the Chemical Constitution and the Sharp Taste of Acylamines," *Arch. Pharm.*, vol. 268, (1930), pp. 151–157.

Primary Examiner—James H. Reamer

Attorney, Agent, or Firm—Eric W. Guttag; Michael J. Roth; Steven J. Goldstein

[57] **ABSTRACT**

A compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, having the formula:



wherein X is O or S; wherein R is C_3–C_{12} alkyl or aralkyl, branched or unbranched, aryl or haloaryl, C_3–C_{22} alkenyl, branched or unbranched, or benzyl; wherein R_1 is H, OH or OCH_3, and R_2 is H or OH, at least one of R_1 and R_2 being OH or OCH_3. These carbamates have analgesic and anti-irritant activity when administered to humans and lower animals.

25 Claims, No Drawings

[54] **[illegible] DERIVATIVES**

[75] Inventors: [illegible]

[73] Assignee: [illegible]

[21] Appl. No.: [illegible]

[22] Filed: Jun. 3, 1982

[illegible]

[51] [illegible]

[52] [illegible]

[58] [illegible]

[illegible]

[56] [illegible]

U.S. PATENT DOCUMENTS

[illegible]

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

[illegible]

OTHER PUBLICATIONS

[illegible]

[57] ABSTRACT

A [illegible] of pharmaceutically acceptable salt thereof, having the formula

wherein X is [illegible]

[illegible]

2 Claims, No Drawings

The irritation scores were totaled for each of the 8-animal groups, the maximum cumulative score being 30. A cumulative score of less than 6 indicated a minimal level of irritation; a score of 6–18 indicated a higher, but acceptable level of irritation; a score of above 18 indicated an unacceptable level of irritation. The results from this testing of the N-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)carbamates were as follows:

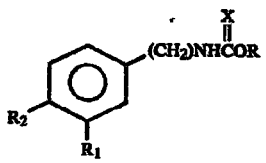
TABLE II

Composition	Cumulative Score	
	Treated Area	Untreated Area
Control	28	28
Benzylcarbamate	11	23

The data in Table II shows that N-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)benzylcarbamate was effective in preventing or reducing depilatory irritation in the Treated Area.

What is claimed is:

1. Compounds of formula:



wherein X is O or S, wherein R is C_3–C_{12} alkyl or aralkyl, branched or unbranched, aryl or haloaryl, C_3–C_{22} alkenyl, branched or unbranched, or benzyl, wherein R_1 is H, OH or OCH_3 and R_2 is H or OH, at least one of R_1 and R_2 being OH or OCH_3; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The sodium, potassium, calcium, magnesium, or ammonium salt of the compounds of claim 1.

3. A compound or salt according to claim 1 wherein R_1 is OCH_3 and wherein R_2 is OH.

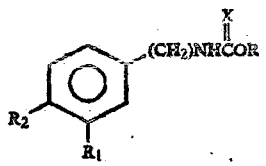
4. A compound or salt according to claim 3 wherein X is O.

5. A compound according to claim 4 wherein R is C_6–C_{12} alkyl or aralkyl, C_6–C_{22} alkenyl, or benzyl.

6. A compound or salt according to claim 5 wherein R is benzyl or n-octyl.

7. A compound or salt according to claim 3 wherein X is S and R is n-octyl.

8. A pharmaceutical composition in unit dosage form having analgesic activity which comprises a safe and effective amount of a compound of formula:



wherein X is O or S, wherein R is C_3–C_{12} alkyl or aralkyl, branched or unbranched, aryl or haloaryl, C_3–C_{22} alkenyl, branched or unbranched, or benzyl, wherein R_1 is H, OH or OCH_3 and R_2 is H or OH, at least one of R_1 and R_2 being OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A composition according to claim 8 wherein the pharmaceutically acceptable salt is a sodium, potassium, calcium, magnesium, or ammonium salt.

10. A composition according to claim 8 wherein R_1 is OCH_3 and wherein R_2 is OH.

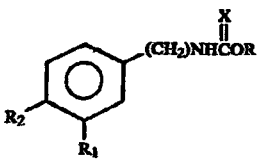
11. A composition according to claim 7 wherein X is O.

12. A composition according to claim 11 wherein R is C_6–C_{12} alkyl or aralkyl, C_6–C_{22} alkenyl or benzyl.

13. A composition according to claim 12 wherein R is benzyl or n-octyl.

14. A composition according to claim 10 wherein X is S and R is n-octyl.

15. A method for providing analgesia in humans and lower animals in need thereof, which comprises the step of administering to the human or lower animal a safe and effective amount of a compound of formula:



wherein X is O or S, wherein R is C_3–C_{12} alkyl or aralkyl, branched or unbranched, aryl or haloaryl, C_3–C_{22} alkenyl, branched or unbranched, or benzyl, wherein R_1 is H, OH or OCH_3 and R_2 is H or OH, at least one of R_1 and R_2 being OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A method according to claim 15 in which the compound or salt is administered topically.

17. A method according to claim 15 in which the compound or salt is administered parenterally.

18. A method according to claim 17 in which the compound or salt is administered intramuscularly.

19. A method according to claim 17 in which the compound or salt is administered subcutaneously.

20. A method according to claim 15 in which the compound or salt is administered in sequentially increasing doses.

21. A method according to claim 20 in which the doses are separated by a period of at least 2 hours.

22. A method according to claim 15 wherein R_1 is OCH_3 and wherein R_2 is OH.

23. A method according to claim 22 wherein X is O.

24. A method according to claim 23 wherein R is C_6–C_{12} alkyl or aralkyl, C_6–C_{22} alkenyl, or benzyl.

25. A method according to claim 22 wherein X is S and R is n-octyl.

* * * * *

wherein X is O or S, wherein R is C_{1-6} alkyl or aralkyl, preferably or optionally substituted aryl or benzyl, C_{1-6} alkanoyl, benzoyl or substituted or benzyl, wherein R_1 is OH or OCH_3 and X is NH at least one of R_2 and R_3 being OH or OCH_3 and physiologically acceptable salts thereof.

2. A compound or salt according to claim 1 wherein X is O.

3. A compound or salt according to claim 1 wherein R is C_{1-6} alkyl or benzyl.

4. A compound or salt according to claim 3 wherein X is O.

5. A compound according to claim 4 wherein R is C_{1-6} alkyl or benzyl, C_{1-6} alkanoyl or benzoyl.

6. A compound or salt according to claim 5 wherein R is acetyl.

7. A compound or salt according to claim 6 wherein R_1 is OH and R_2 is acetyl.

8. A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising an analgesic activity which comprises a salt and a carrier or a compound of formula

wherein X is O or S, wherein R is C_{1-6} alkyl or aralkyl, preferably or optionally substituted aryl or benzyl, C_{1-6} alkanoyl, benzoyl or substituted or benzyl, wherein R_1 is OH or OCH_3 and X is NH at least one of R_2 and R_3 being OH or OCH_3 and physiologically acceptable salts thereof.

9. A composition according to claim 8 wherein X is O.

10. A composition according to claim 8 wherein R is C_{1-6} alkyl or aralkyl, preferably or optionally substituted aryl or benzyl, C_{1-6} alkanoyl, benzoyl or substituted or benzyl, wherein R_1 is OH or OCH_3 and X is NH at least one of R_2 and R_3 being OH or OCH_3 and physiologically acceptable salt thereof.

11. A composition according to claim 10 wherein X is O.

12. A composition according to claim 11 wherein R is C_{1-6} alkyl or benzyl, C_{1-6} alkanoyl or benzoyl.

13. A composition according to claim 12 wherein R is acetyl.

14. A composition according to claim 13 wherein X is O and R is acetyl.

15. A method for producing analgesia in man and animals which comprises administering to the human or animal a safe and effective amount of a compound of formula

wherein X is O or S, wherein R is C_{1-6} alkyl or aralkyl, preferably or optionally substituted aryl or benzyl, C_{1-6} alkanoyl, benzoyl or substituted or benzyl, wherein R_1 is OH or OCH_3 and X is NH at least one of R_2 and R_3 being OH or OCH_3 and physiologically acceptable salt thereof.

16. A method according to claim 15 in which the compound or salt is administered topically.

17. A method according to claim 15 in which the compound or salt is administered systemically.

18. A method according to claim 17 in which the compound or salt is administered orally.

19. A method according to claim 17 in which the compound or salt is administered parenterally.

20. A method according to claim 19 in which the compound or salt is administered intravenously.

21. A method according to claim 20 in which the compound or salt is administered in conjunction with a pharmaceutically acceptable carrier.

22. A method according to claim 15 wherein R is C_{1-6} alkyl or benzyl.

23. A method according to claim 22 wherein X is O.

24. A method according to claim 23 wherein R is C_{1-6} alkanoyl or benzoyl.

25. A method according to claim 24 wherein X is O and R is acetyl.

* * * * *

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 17/09/2009

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	**04 122513**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10839
	Folios	010

Patente de Invención	[X]	Patente de Modelo de Utilidad	[ ]
Vía Nacional	[ ]		
Vía PCT (fase nacional)	[X]	Cap. I [ ]	Cap. II [X]

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:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 69 a 159

1.2. Reivindicaciones: Folios: 160 a 169
Folios: 216 a 223 Memorial de 24/07/2008

1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP03/04395
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	28/04/2003
Publicación. Internacional:	WO03/095420
Fecha Pub. Internacional:	20/11/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	08/12/2004
Fecha Sol. Nacional:	06/12/2004

1.4. Prioridad: GB0210512.0 de 08/05/2002
GB0227262.3 de 21/11/2002

1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 209 a 224 Memorial de 24/07/2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2029
Bogotá, D. C., 17/09/2009

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO: Radicación: 04 122513
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 010

Patente de Invención [X] Patente de Modelo de Utilidad [ ]

Vía Nacional [ ]

Vía PCT (fase nacional) [X] Cap. I [ ] Cap. II [X]

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:

1. Documentos estudiados

1.1 Descripción: Folios: 69 a 159

1.2 Reivindicaciones: Folios: 160 a 169
Folios: 216 a 223 Memorial de 24/07/2008

1.3 Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/04350
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 28/04/2003
Publicación Internacional: WO03/095420
Fecha Pub. Internacional: 20/11/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 08/12/2004
Fecha Sol. Nacional: 06/12/2004

1.4 Prioridad: CO02105120 de 08/05/2002
CO02272623 de 27/11/2002

1.5 Respuesta del solicitante: Folios: 209 a 224 Memorial de 24/07/2008

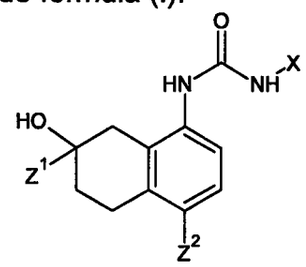
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

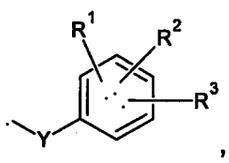
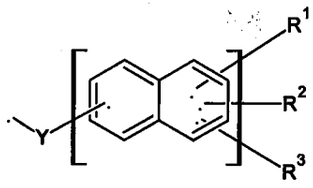
Derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea

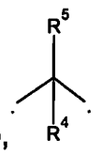
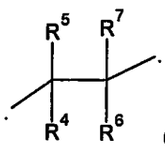
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 7: Se reivindican compuestos derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea de fórmula (I):



Para la cual:
X representa:

Alquilo C_{1-6},  , 

Y representa un enlace directo,  ,  donde R_4, R_5, R_6 y R_7 pueden ser –H, alquilo C_{1-6} o fenilo
Z^1 representa –H o alquilo C_{1-6}
Z^2 representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}

En particular se reclama protección para las especies químicas:

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N´-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)úrea
3-({[(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil}amino)benzoato de etilo

Entre otros.

Reivindicaciones 8 a 10: Se reivindica el medicamento que comprende un derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea

Sustento Descriptivo

La presente invención se refiere a derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea que son útiles como ingrediente activo de preparaciones farmacéuticas. Los derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea del a invención tienen actividad antagonista del receptor vanilloide (VR) y pueden usarse para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de (VR1), en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria.

En el estado del arte existen documentos relacionados con derivados de amina con actividad sobre el receptor vaniloide, al igual que pruebas relacionadas con la modulación del receptor, no obstante ninguna de las referencias describen

Derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilureas

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 7: Se reivindican compuestos derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilureas de fórmula (I):

Para la cual
A representa:

Alquilo C_{1-6}

donde R_4, R_5, R_6 y R_7 pueden

Y representa un enlace directo,
=: –H, alquilo C_{1-6} o ferilo
Z: representa –H o alquilo C_{1-6}
Z': representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}

En particular se reclama protección para las especies químicas:

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea
3-[(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonil]amino]benzoato de etilo

Entre otros.

Reivindicaciones 8 a 10: Se reivindica el medicamento que comprende un derivado de hidroxi-tetrahidro naftalenil-urea

Fundamento Descriptivo

La presente invención se refiere a derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-ureas que son útiles como ingrediente activo de preparaciones farmacéuticas. Los derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-ureas de la invención tienen actividad antagonista del receptor vanilloide (VR) y pueden usarse para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de (VR1), en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria.

En el estado del arte existen documentos relacionados con derivados de amina con actividad sobre el receptor vanilloide, al igual que pruebas relacionadas con la modulación del receptor, no obstante ninguna de las referencias describen

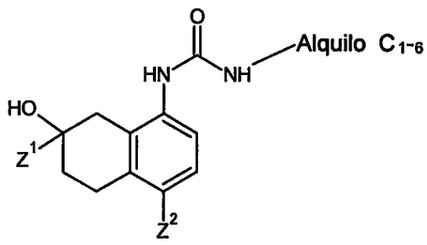
derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea simples y con actividad antagonista de VR1.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K $^{31}/_{17}$** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

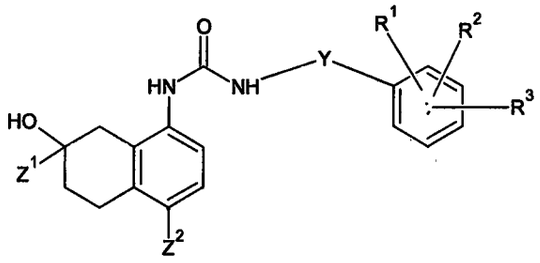
3. Unidad de invención *(artículo 25 D. 486)*

Mediante el análisis de unidad de invención a posteriori fue posible concluir que existe más de un grupo de invenciones que no se encuentran relacionadas entre sí.

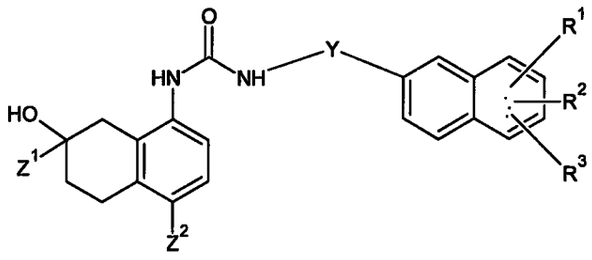
Grupo I: Cuando **X** tiende a alquilo C_{1-6}



Grupo II. Cuando **X** tiende a bencilo sustituido



Grupo III. Cuando **X** tiende a naftilo sustituido



Como se indicó en el requerimiento técnico de fondo No. 718 de 14/03/2008, en el estado del arte existe el documento WO0075106 publicado el 14/12/2000, que presenta las características técnicas de la estructura Markush reivindicada por el señor solicitante y que anticipa los elementos técnicos característicos de los grupos inventivos (II) y (III) señalados:

derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-urea sencillos y con actividad antagonista de VR1.

Una vez calificada la invención ésta se clasificó en la sección A 61 K 31/17 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. Unidad de invención (artículo 25 O 488)

Mediante el análisis de unidad de invención a posteriori fue posible concluir que existe más de un grupo de invenciones que no se encuentran relacionadas entre sí.

Grupo I: Cuando X tiende a alquilo C_{1-6}

Grupo II: Cuando X tiende a bencilo sustituido

Grupo III: Cuando X tiende a naftilo sustituido

Como se indicó en el requerimiento técnico de fondo No. 718 de 14/03/2008, en el estado del arte existe el documento WO00/75105 publicado el 14/12/2000, que presenta las características técnicas de la estructura Markuan reivindicadas por el actor solicitante y que anticipa los elementos técnicos característicos de los grupos inventivos (II) y (III) señalados.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

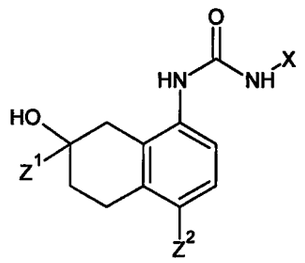
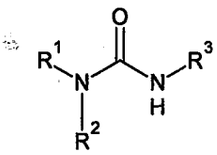
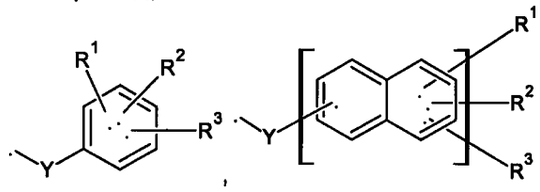
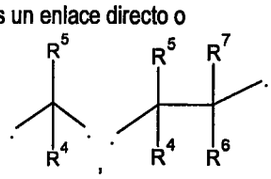
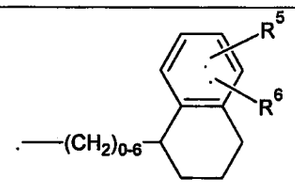
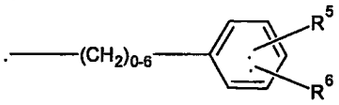
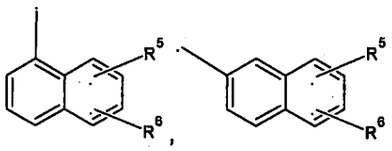
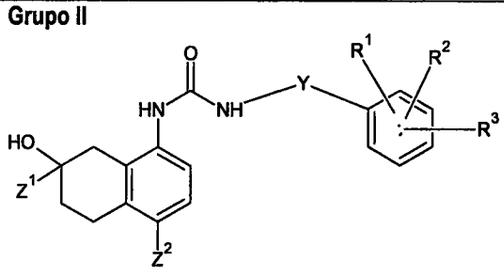
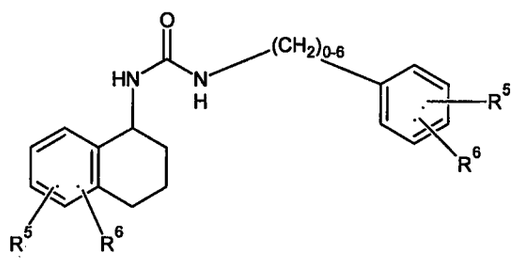
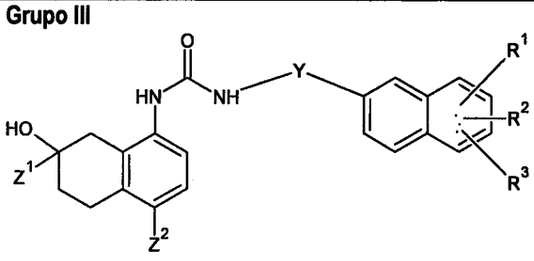
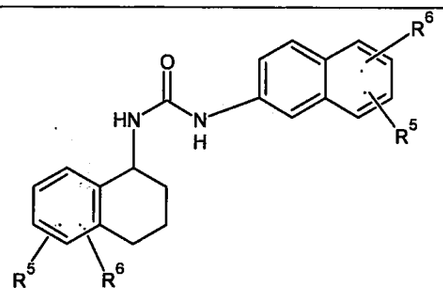
Estructura Markush	WO0075106 (D1)
	
X es alquilo C_{1-6},  Y es un enlace directo o  donde R_4, R_5, R_6 y R_7 pueden ser –H, alquilo C_{1-6} o fenilo Z^1 representa –H o alquilo C_{1-6} Z^2 representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}	 R_1 es R_2 es NH_2-$(CH_2)_{1-6}$  R_3 es:  R^5 y R^6 son elegidos entre –H, alquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, fluoro, cloro, bromo, iodo y nitro
Grupo II  Y es un enlace directo Z^1 representa –H o alquilo C_{1-6} Z^2 representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}	 R^5 y R^6 son elegidos entre –H, alquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alcoxi
Grupo III  Y es un enlace directo Z^1 representa –H o alquilo C_{1-6} Z^2 representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}	 R^5 y R^6 son elegidos entre –H, alquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alcoxi

Tabla 1 Comparación de elementos técnicos

Estructura Markush	[illegible]
 Y es un enlace doble o Z1 representa –H o alquilo C1-6 Z2 representa –H, halógeno o alquilo C1-6	 donde R1, R2, R3 y R4 pueden ser –H, alquilo C1-6 o fenilo Z1 representa –H o alquilo C1-6 Z2 representa –H, halógeno o alquilo C1-6 Y es un enlace doble o
 Y es un enlace triple Z1 representa –H o alquilo C1-6 Z2 representa –H, halógeno o alquilo C1-6	 R5 y R6 son elegidos entre –H, alquilo C1-6, alquilo C1-6 alcoxi
 Y es un enlace triple Z1 representa –H o alquilo C1-6 Z2 representa –H, halógeno o alquilo C1-6	 R5 y R6 son elegidos entre –H, alquilo C1-6, alquilo C1-6 alcoxi

Las diferencias técnicas con respecto al documento WO0075106 (**D1**) estriban en la incorporación de una alquil-amina como sustituyente de uno de los nitrógenos del grupo ureido de la estructura revelada en el documento y en que el sistema fusionado en la publicación no incorpora un grupo –OH como sustituyente de la posición 7. Por otra parte, la unión del sistema fusionado al grupo ureido se efectúa por medio del anillo saturado, mientras que en el caso de la estructura Markush reivindicada este enlace se efectúa por medio del anillo insaturado.

De esta manera, el estado del arte revelado en la publicación WO0075106 anticipa los elementos característicos de la estructura Markush y de dos de los grupos inventivos reclamados, razón por la cual no puede ser considerada concepto común e inventivo de la materia reivindicada a lo largo de las cláusulas 1 a 10 - folios 216 a 223-, toda vez que no cumple con uno de los presupuestos señalados para que pueda ser considerada como tal, cual es el cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 29/10/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

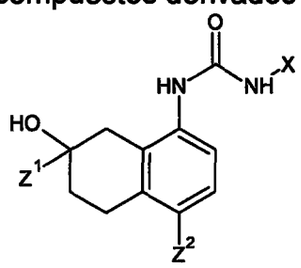
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0075106	"Matrix metalloproteinase inhibitors and method of using same"	14/12/2000
D2	WO9209285	"Combinations of vanilloid compounds and phosphonate antiviral compounds for treatment of herpes infections"	11/06/1992
D3	US4443473	"Carbamate derivatives"	17/04/1984

Anterioridades **D1** en los folios 197 a 198. Anterioridades **D2** y **D3** en los folios 225 a 231.

5. Análisis de patentabilidad (*artículo 14 D. 486*)

5.1 Nivel inventivo *(artículo18 D. 486)*

- Se reivindican compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I):



- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D2:
El documento del estado del arte WO9209285 hace referencia a compuestos antagonistas del receptor vaniloide, involucrado en la bioquímica del dolor. En la publicación **D1** se presentan estructuras químicas con los siguientes elementos

Las diferencias técnicas con respecto al documento WO0027510G (D1) estriban en la incorporación de una alquil-amina como sustituyente de uno de los nitrógenos del grupo ureido de la estructura revelada en el documento y en que el sistema fusionado en la publicación no incorpora un grupo –OH como sustituyente de la posición 7. Por otra parte, la unión del sistema fusionado al grupo ureido se efectúa por medio del anillo saturado, mientras que en el caso de la estructura Markush reivindicada esta enlace se efectúa por medio del anillo insaturado.

De esta manera, el estado del arte revelado en la publicación WO0027510G anticipa las características técnicas de la estructura Markush y de dos de los grupos invención reclamados, razón por la cual no puede ser considerada concepto común e inventivo de la materia reivindicada a lo largo de las cláusulas 1 a 10 - folios 216 a 228- toda vez que no cumple con uno de los presupuestos señalados para que pueda ser considerada como tal, cual es el cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 23/10/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0027510G	"Matrix metalloproteinase inhibitors and method of using same"	11/12/2000
D2	WO9209285	"Combinations of vanilloid compounds and phosphonate antiviral compounds for treatment of herpes infections"	11/06/1992
D3	US4443473	"Oxamamic derivatives"	17/04/1984

Anticipadas D1 en los folios 187 a 199. Anteriordades D2 y D3 en los folios 226 a 231

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 480)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 480)

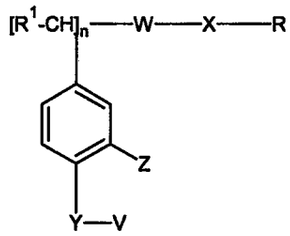
- Se reivindican compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I):

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anticipación D2:

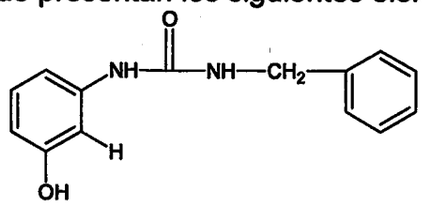
El documento del estado del arte WO9209285 hace referencia a composiciones del receptor vanilloide, involucrado en la biodinámica del dolor. En la publicación D1 se presentan estructuras químicas con los siguientes elementos

característicos:

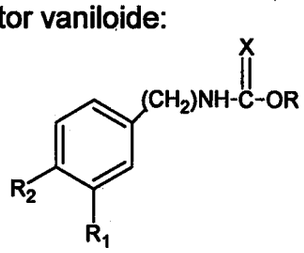


Para la cual:
n es 0 ó 1
W –X es una estructura molecular elegida entre: -C(O)NH, C(S)NH-, $S(O)_2NH$-, NHC(O)O-, NHC(O)NH-, entre otros.
R es un grupo bencilo enlazado por un átomo de carbono intermedio o directamente enlazado.
Z es –H o un grupo –OH o metoxilo
Y es elegido entre O y S
V es -H

De esta manera, a partir de las enseñanzas del documento WO9209285 es posible obtener estructuras que presentan los siguientes elementos técnicos:



Anterioridad D3:
La publicación **D2** revela estructuras derivadas de carbamatos que presentan actividad sobre el receptor vaniloide:



Para la cual:
X es O o S
R es alquilo C_{3-12}, aralquilo ramificado o no, arilo o haloarilo, alquenilo C_{3-22} ramificado o no ramificado o bencilo.
R_1 y R_2 es H, -OH.

De esta manera, se obtienen compuestos similares a los revelados por el señor solicitante, toda vez que dentro de los grupos arilo se encuentra el grupo tetrahidronaftaleno[1] como sustituyente de elección para el grupo **R**.

---

[1] Aromatic compounds:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized (4n+2) pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

URL: http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html

para-sustituidos.

Para la cual:
n es 1 o 1
W — es una estructura molecular elegida entre: -C(O)NH, C(s)NH, S(O)$_2$NH-, NHC(O)O-, NHC(O)NH-, entre otros.
R es un grupo bencilo enlazado por un átomo de carbono intermedio o directamente enlazado.
Z es -H o un grupo -OH o metoxilo
Y es elegido entre O y S
V es -H

De esta manera, a partir de las enseñanzas del documento WO2009225 es posible obtener estructuras que presentan los siguientes alcances técnicos:

Anteriormente D2:

La [illegible]ulsion D2 revela estructuras derivadas de carbamatos que presentan actividad sobre el receptor vanilloide.

Para la cual
X es O o S
R es alquilo C$_{1-12}$, aralquilo ramificado o no, anilo o heteroanilo, alquenilo C$_{3-12}$ ramificado o no ramificado o bencilo
R$_1$ y R$_2$ es H, -OH.

De esta manera, se obtienen compuestos similares a los revelados por el señor solicitante, toda vez que dentro de los grupos anilo se encuentra el grupo tetrahidronaftaleno[1] como sustituyente de elección para el grupo R.

---

[1] Aromatic compound:

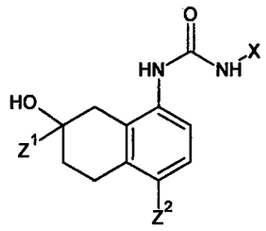
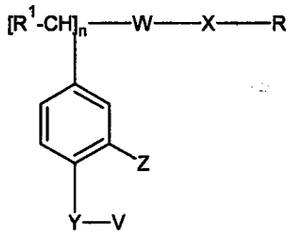
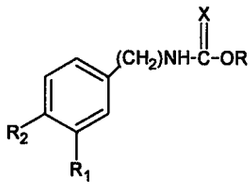
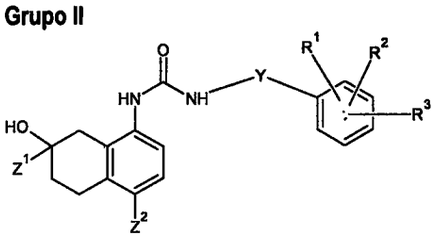
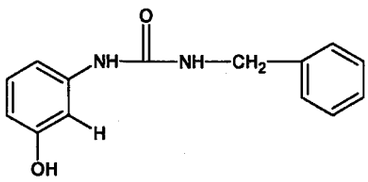
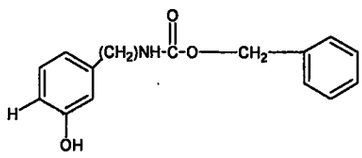
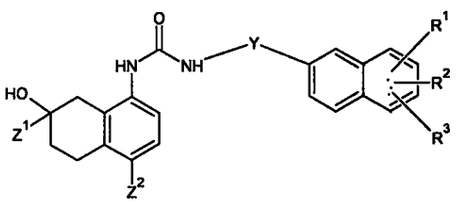
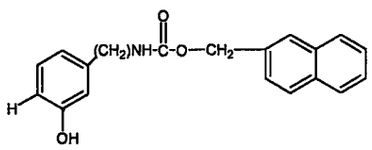
Historically, the term "aromatic" originally referred to the small # selected compounds that later were found to contain benzene or based benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized (4n+2)pi-electron system. This structure was and the substitution products, e.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. see also arenes, heteromonos. CIPAC (aromatic).

(URL: http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/misc/aro1.html)

Evaluación de Diferencias técnicas:

Al comparar los elementos técnicos de los compuestos reivindicados con los elementos característicos de los compuestos revelados por el estado del arte se encuentra lo siguiente:

Tabla 2. Diferencias técnicas

Estructura Markush	D2 –WO9209285 -	D3 – US4443473 -
		
Grupo II  **Y** es un enlace directo **Z^1** representa –H o alquilo C_{1-6} **Z^2** representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}		 **R** es bencilo
Grupo III  **Y** es un enlace directo **Z^1** representa –H o alquilo C_{1-6} **Z^2** representa –H, halógeno o alquilo C_{1-6}		 **R** es aralquilo

Con respecto a **D1** la diferencia estriba en que el documento no indica que uno de los sistemas aromáticos que se enlazan a la úrea sea tetrahidronaftaleno. Según el presente documento uno de los sistemas aromáticos es de tipo fenilo y el otro de tipo bencilo.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que el puente que enlaza los sistemas aromáticos es de carbamato y no de tipo úrea y en este documento se señalan de manera genérica los radicales que acompañan la estructura Markush como sustituyentes del oxígeno carboxílico en la forma de grupos aralquilo.

Del problema objetivo y el efecto técnico:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención se relaciona con derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea que presentan actividad como antagonistas del receptor vaniloide (VR) y que se usan para el tratamiento y profilaxis

Evaluación de Diferencias técnicas:

Al comparar los elementos técnicos de los compuestos reivindicados con los elementos característicos de los compuestos revelados por el estado del arte se encuentra lo siguiente:

Tabla 2: Diferencias técnicas

Grupo I		
Grupo II		
Grupo III		

Y es un enlace directo
Z1 representa -H o alquilo C1-6
Z2 representa -H, halógeno o alquilo C1-6

Y es un enlace directo
Z1 representa -H o alquilo C1-6
Z2 representa -H, halógeno o alquilo C1-6

R es bencilo

R es arilalquilo

Con respecto a **D1** la diferencia estriba en que el documento no indica que uno de los sistemas aromáticos que se enlazan a la urea sea tetrahidronaftaleno. Según el presente documento uno de los sistemas aromáticos es de tipo fenilo y el otro de tipo bencilo.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que el puente que enlaza los sistemas aromáticos es de carbamato y no de tipo urea y en este documento se señalan de manera genérica los radicales que acompañen la estructura Markush como sustituyentes del oxígeno carboxílico en la forma de grupos arilquilo.

Problema objetivo y el efecto técnico:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención se relaciona con derivados de hidroxi-tetrahidro-naftalenilurea que presentan actividad como antagonistas del receptor vanilloide (VR) y que se usan para el tratamiento y profilaxis

de enfermedades asociadas a la actividad del receptor VR1, en particular incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, entre otras.

En el folio 70 del capítulo descriptivo se indica como parte de las características de los compuestos vaniloides la presencia de un grupo 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (o-vainillina) y la capacidad del receptor VR1 para integrarse dentro de los estímulos químicos y físicos que provocan las señales neuronales asociadas al dolor.

De acuerdo con el señor solicitante existen diversas referencias que describen compuestos con actividad frente al receptor vaniloide, sin embargo, ninguna de ellas corresponde a un derivado de hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea, por lo que la invención se presenta en la forma de una alternativa terapéutica para el manejo del dolor y la incontinencia urinaria.

Como efecto técnico atribuido a los compuestos el señor solicitante argumenta en la memoria descriptiva la eficacia de los derivados hidroxi-tetrahidro-naftalenil-úrea para tratar enfermedades asociadas al receptor VR1, en particular la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva, así como el dolor y las enfermedades inflamatorias asma y EPOC (ver folio 76 de la memoria descriptiva).

De esta manera es preciso señalar que el estado del arte presenta anticipaciones cercanas a los elementos característicos de la invención, toda vez que los documentos **D2** ó **D3** presentan derivados de úrea o de carbamato con actividad sobre el receptor vaniloide cuyos sistemas cíclicos son de índole aromáticos. En el caso del documento **D2** se indica que pueden ser fenilo y bencilo, mientras que en el caso del documento **D3** se indica que pueden ser fenilo y un sistema de tipo aralquilo.

Así, al combinar las enseñanzas de cualquiera de los documentos del estado del arte **D2** ó **D3** con los elementos característicos que se revelan en el documento **D1** se pone en evidencia que un conocedor de las ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar las características funcionales y estructurales de la fórmula Markush reivindicada, toda vez que el estado del arte había señalado la actividad de estas estructuras como antagonistas del receptor vaniloide.

El documento **D2** refiere en su página 7 (folio 226) la existencia de grupos con características funcionales disímiles que conservan la actividad vaniloide, por ejemplo, el intercambio del grupo -NHC(O)NH- por -NHC(O)O- no genera diferencias significativas en términos de actividad, toda vez que la publicación **D2** refiere la existencia de la investigación realizada por Buckwalter y colaboradores publicada en el documento **D3**, la que versa sobre derivados de carbamatos con actividad sobre el receptor vaniloide. Este documento también indica la existencia de grupos –OH sobre el sistema aromático, por lo que dicho elemento característico también fue anticipado por las enseñanzas del estado del arte.

Con respecto a los sistemas aromáticos esta Dependencia se permite señalar que la posibilidad de incorporar cualquier grupo aralquilo como es el caso del grupo tetrahidronaftaleno o incluso el grupo fenilo, había sido previsto por los documentos **D1** ó **D3** por lo que tampoco se puede considerar que esta diferencia es la causa de un salto cualitativo en la regla técnica. Esta situación es evidencia de la existencia de series bioisósteras que aún con modificaciones en el sistema aromático que acompaña el grupo ureido conserva la actividad.

de enfermedades asociadas a la actividad del receptor VR1, en particular inducción de hiperalgesia térmica, dolor crónico, dolor neuropático, dolor posoperatorio, dolor por artritis reumatoide, neuralgia, neuropatías, algesia, lesión nerviosa, entre otras.

En el Ejemplo 70 del capítulo descriptivo se indica como parte de las características de los compuestos la amplitud de presencia de un grupo 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (o-vainillina) y la capacidad del receptor VR1 para interferirse dentro de los estímulos químicos y físicos que provocan las señales neuronales asociadas al dolor.

De acuerdo con el señor solicitante existen diversas relaciones que describen compuestos con actividad frente al receptor vanilloide, sin embargo ninguna de ellas corresponde a un derivado de hidroxi-terialdehído-naftalenil-urea. Por lo que la invención se presenta en la forma de una alternativa terapéutica para el manejo del dolor y la inconformidad ulnaria.

Como efecto técnico atribuido a los compuestos el señor solicitante argumenta en la memoria descriptiva la eficacia de los derivados hidroxi-terialdehído-naftalenil-urea para actuar enfermedades asociadas al receptor VR1, en particular la inconformidad ulnaria y la vejiga hiperactiva, así como el dolor y las enfermedades inflamatorias asimismo y EP'OC (ver folio 76 de la memoria descriptiva).

De esta manera es preciso señalar que el estado del arte presenta antiopacidades características a los elementos característicos de la invención, toda vez que los documentos D2 o D3 presentan derivados de urea o de carbamato con actividad sobre el receptor vanilloide cuyos sistemas cíclicos son de índole aromáticos. En el caso del documento D2 se indica que pueden ser fenilo y bencilo, mientras que en el caso del documento D3 se indica que pueden ser fenilo y un sistema de tipo piridilo.

Así, al combinar las enseñanzas de cualquiera de los documentos del estado del arte D2 o D3 con los elementos característicos que se revelan en el documento D1 se tiene en evidencia que un compuesto de las químicas farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar las características funcionales y estructurales de la fórmula Markush reivindicada, toda vez que el estado del arte había señalado la actividad de estas estructuras como antagonistas del receptor vanilloide.

El documento D2 refiere en su página 7 (folio 229) la existencia de grupos con características funcionales disímiles que conservan la actividad vanilloide, por ejemplo, el intercambio del grupo -NHC(O)NH- por -NHC(O)O- no genera diferencias significativas en términos de actividad, toda vez que la publicación D2 refiere la existencia de la investigación realizada por Bl elvaltan y colaboradores publicada en el documento D3, la que versa sobre derivados de carbamatos con actividad sobre el receptor vanilloide. Este documento también indica la existencia de grupos -OH sobre el sistema aromático, por lo que dicho elemento característico también fue anticipado por las enseñanzas del estado del arte.

Con respecto a los sistemas aromáticos esta Dependencia se permite señalar que la posibilidad de incorporar cualquier grupo arquilo como es el caso del grupo terc-butilo reemplazando o incluso el grupo fenilo, había sido previsto por los documentos D1 o D3 por lo que tampoco se puede considerar que esta diferencia es la causa de un salto cualitativo en la regla técnica. Esta situación se evidencia de la existencia de series bioisostéricas que aun con modificaciones en el sistema aromático que conserva el grupo urelido conserva la actividad.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0075106	1 a 10	Unidad de Invención - Nivel Inventivo
D2	WO9209285	1 a 10	Nivel inventivo
D3	US4443473	1 a 10	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 24/07/2008 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"El radical identificado por el Examinador como el mas cercano incluye un grupo tetrahidro-naftaleno, este se encuentra unido al grupo ureida de fórmula (I) de **D1** por medio de un anillo insaturado (a través de un grupo alquilo opcional) y no por medio de un anillo saturado, característica reivindicada en los presentes compuestos".*

Tal y como lo ha señalado el señor solicitante, los compuestos reivindicados se presentan como derivados de úrea que presentan un grupo 7-hidroxi-tetrahidro-naftaleno vinculado al grupo amino por medio de un enlace simple sobre el anillo aromático del grupo tetrahidronaftaleno. Por su parte, los compuestos revelados por el documento **D1** se vinculan a través de enlace simple al anillo saturado. Sin embargo, nada en la memoria descriptiva de la solicitud indica que por esta situación se genera un efecto técnico inesperado y contrario a lo afirmado por el señor solicitante, existe evidencia documental sobre ciertas modificaciones estructurales sobre el mismo farmacóforo que demuestran una actividad farmacológica conservada como es el caso de las enseñanzas que revelan cada uno de los documentos **D2** o **D3**, los que presentan modificaciones sobre las características estructurales de los sistemas aromáticos que sustituyen los hidrógenos de los grupos amino, como es el caso del intercambio de un grupo fenilo por un grupo el grupo tetrahidronaftaleno y más aún, la posibilidad de modificar el grupo ureido por un grupo carbamato sin que ésta situación sea óbice para que se conserve la actividad.

- *"La objeción sobre la falta de unidad de invención a posteriori se debe dar por superada, toda vez que el núcleo de los compuestos reivindicados, esto es, el grupo hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea es novedoso y no se podía derivar de manera obvia a partir de las anterioridades del estado de la técnica (D1)".*

Respecto del presente argumento es preciso señalar que aún cuando el núcleo hidroxi-tetrahidro-naftalenilúrea es nuevo, no es posible afirmar que sea inventivo, toda vez que a partir de las enseñanzas reveladas en **D1** no sólo se evidencia su gran similitud estructural y funcional sino la anticipación de por lo menos dos de los grupos inventivos reivindicados por el señor solicitante, por lo que afirmar que la objeción se ha superado es contrario a la demostración técnica que presentó esta Dependencia en la oportunidad jurídica anterior, la que ahora reitera mediante la comparación que se presenta en la Tabla 1.

Por l[illegible] razones expuestas anteriormente esta dependencia refiera que el arte previo alegado [illegible]ta altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe [illegible] incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del citado [illegible]mando jurídico andino.

6. Co[illegible]clusión:

Los re[illegible]isitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	[illegible]C0075106	1 a 10	Unidad De Invención - Nivel Inventivo
D2	[illegible]C2042295	1 a 10	Nivel Inventivo
D3	[illegible]4433 A3	1 a 10	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha **24/07/2006** el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "El radical identificado por el Examinador como el más cercano incluye un grupo terminal metileno, este se encuentra unido al grupo urea de fórmula (I) de D1 por medio de un anillo insaturado de [illegible] través de un grupo alquilo opcional y no por medio de un anillo saturado, característica reivindicada en los presentes compuestos."

Tal y [illegible]como lo ha señalado el **señor solicitante**, los compuestos reivindicados se presentan como derivados de ureas que presentan un grupo 7-hidroxi-tetrahidro-naftaleno vinculado al grupo amino por medio de un enlace simple sobre el anillo aromático del grupo tetrahidronaftaleno. Por su parte, los compuestos revelados por el documento **D1** se vinculan a través de enlace simple al anillo saturado. Sin embargo, nada en la memoria descriptiva de la solicitud indica que por esta situación se genera un efecto técnico inesperado y contrario a lo aunado por el señor solicitante, existe evidencia documental sobre ciertas modificaciones estructurales sobre el mismo farmacóforo que demuestran una actividad farmacológica conservada como es el caso de las enseñanzas que revelan cada uno de los documentos **D2** o **D3**, los que presentan modificaciones sobre las características estructurales de los sistemas aromáticos que sustituyen los hidrógenos de los grupos amino como es el caso del intercambio de un grupo fenilo por un grupo tetrahidronaftaleno y más aún, la posibilidad de modificar el grupo unido por un grupo carbamato sin que esta situación sea obice para que se conserve la actividad.

- "La objeción sobre la falta de unidad de invención a nosotros se debe declarar superada toda vez que el núcleo de los compuestos reivindicados, esto es: el grupo tetrahidronaftaleno es novedoso y no se podía derivar de manera obvia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica (D1)."

Respecto del presente argumento es preciso señalar que aún cuando el núcleo tetrahidronaftalénico sea nuevo, no es posible afirmar que sea inventivo, toda vez que a partir de las enseñanzas reveladas en **D1** no sólo se evidencia su plausibilidad estructural y funcional sino la anticipación de por lo menos dos de los grupos inventivos reivindicados por el señor solicitante, por lo que afirmar que la objeción se ha superado es contrario a la demostración técnica que presenta esta Dependencia en la oportunidad jurídica anterior, la que ahora reitera mediante la comparación que se presenta en la Tabla 1.