

Clarke, Mo
COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-066756- -00008-0000

Fecha: 2010-01-22 15:15:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RLSPUESTARLQUL Folios: 14

P-1898

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **05.066.756**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 20 de abril de 2009, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12171 notificado por fijación en lista el 30 de octubre de 2009 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3282, me permito manifestar:

1. Claridad de la solicitud.

Nos permitimos manifestar que la objeción planteada por el señor examinador en el folio 329 del concepto técnico No. 3282 ya fue superada previamente dado que dicha reivindicación se canceló del juego de reivindicaciones que se presentó con nuestro memorial del 22 de septiembre de 2009. En consecuencia, estimados que esta objeción ya estaba subsanada con dicho memorial.

2. Novedad

El señor examinador ahora objeta la novedad de la solicitud en estudio mediante la citación del nuevo documento D6 (CO04-1320) argumentando que *"D6 que corresponde a una solicitud colombiana de fecha de prioridad 15 de junio del 2001 la cual es anterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud por lo cual es considerada dentro del estado de la técnica de acuerdo con lo establecido en el artículo 16. En consecuencia como se demuestra en el numeral 5 del presente documentos (sic), los compuestos reclamados son una selección de los divulgados por D6 y por lo tanto esta oficina mantiene la objeción de novedad."*

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho de que ninguno de los compuestos ejemplificados en la anterioridad D6 (WO02/102782) reportan compuestos idénticos a los mostrados en la solicitud en estudio. De hecho, aquellos compuestos señalados por el señor examinador y que sostienen una parte halo-bencílica como R2 que corresponde al presente sustituyente R3, refiriéndonos principalmente a la versión inglesa de D6 ya mencionada, como son los ejemplos 46, 47 que son los primeros ejemplos en las páginas 94 y 95 respectivamente, el ejemplo 75, ejemplo 76, ejemplo 124, ejemplo

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

148, ejemplo 149, ejemplo 150 y ejemplos 171-176, ninguno de ellos lleva una parte de **propargiloxi R1**. Por el contrario, dichos compuestos únicamente presentan o revelan cualquiera de uno o dos sustituyentes metoxi para R1.

Adicionalmente, la gran lista de posibles sustituyentes en el párrafo que une las páginas 7 y 8 de D6 que nos permitimos anexar (anexo 1) a partir de una primera lista de 87 sustituyentes para R2 (que corresponde al presente R3) junto con la lista de 18 sustituyentes para R1 en la página 5, último sub-párrafo del párrafo en la mitad y en la presencia de dos alternativas más para Y (óxígeno o azúfre) muestra que existen o están dadas **por lo menos** dos alternativas adicionales para la fórmula I. Estas tres listas a partir de las cuales se podrían seleccionar los posibles sustituyentes resulta en una cantidad no despreciable de **3132** de compuestos, es decir, el resultado de multiplicar $87 \times 18 \times 2$, de los cuales únicamente una muy pequeña cantidad se encuentran revelados de manera específica en D6.

Por lo tanto, la combinación específica de la mitad propargiloxi R1 y la mitad 4-bromo-bencílica R3 de la solicitud en estudio junto con Y igual a Oxígeno, constituye **una selección de compuestos** sobre el documento del arte previo.

En este sentido, una persona medianamente versada en la materia técnica no habría sido capaz de deducir de ninguna manera conciente estos compuestos reclamados a partir de un número tan enorme de posibles compuestos que caen dentro de la lista de combinaciones antes mencionada. De hecho, los compuestos de la presente invención **no fueron revelados de manera específica dentro de la anterioridad D6**.

Sobre este particular, se hace necesario dirigir la atención del examinador a la definición que se realiza en el Artículo 16 de la Decisión 486 respecto a lo que se entiende como estado de la técnica. En efecto, este artículo señala que “*El estado de la técnica comprenderá **todo** lo que haya sido **accesible** al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*” (El resaltado es nuestro).

Teniendo en cuenta la citada definición, es claro entonces que los compuestos específicos reclamados en la presente invención **no hacen parte del estado de la técnica** toda vez que no estaban **revelados explícitamente** dentro de la anterioridad. De hecho, al tener en cuenta el significado de la palabra “**accesible**” en el diccionario de la Real Academia Española (Anexo 2), se debe entender que para que existiera una afectación de la novedad de los compuestos de la invención por parte de D6, la información reportada en dicha anterioridad tendría que ser de **fácil acceso, de fácil comprensión e inteligible**, lo cual no sucede, dado que, como se explicó anteriormente, una persona con conocimientos promedio habría tenido que desarrollar todas las posibles

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

estructuras que pretende abarcar la anterioridad en cuestión, que únicamente para el caso de las listas anteriormente mencionadas, serían aproximadamente de 3000 compuestos. Es más, dicha persona únicamente podría realizar la selección de los compuestos novedosos de la solicitud en estudio mediante un conocimiento previo de la presente invención, como lo está haciendo el señor examinador, ya que D6 no reporta claramente compuestos como los reclamados en la presente invención y dichos compuestos no se pueden derivar directamente de la fórmula Markush allí reportada.

Esto nos lleva a pensar que los compuestos de la presente solicitud al comprender comúnmente varios sustituyentes ya conocidos en la técnica anterior, son novedosos pues la combinación de dichos sustituyentes en las estructuras ahora reclamadas da lugar a compuestos desconocidos anteriormente.

Razones adicionales por las cuales ha de ser aceptada la novedad de la solicitud en estudio, radican en que el intervalo particular de compuestos reclamados no ha sido descrito específicamente en el documento D6. Además, el documento del estado del arte no ha definido explícitamente en sus ejemplos, en la descripción, en las reivindicaciones o en los dibujos, el patrón concreto de sustitución de los compuestos de la presente invención que cae dentro del centenar de opciones enseñadas para la fórmula Markush de D6. Otra razón, radica en que dicho patrón de sustitución es pequeño cuando se compara con el patrón tan enorme descrito en D6.

Ahora bien, juzgando la novedad de la solicitud bajo la óptica que está empleando el señor examinador, es decir, suponiendo que los compuestos de la presente invención constituyen un sub-grupo de compuestos comunes con D6, hay que tener presente nuevamente que dicha anterioridad no hace ninguna descripción explícita de los compuestos concretos, es decir, la información allí reportada no es accesible al público, como lo estipula el artículo 16 de la Decisión 486, porque no es de fácil acceso ni de fácil comprensión para una persona medianamente versada en la técnica obtener compuestos específicos de una fórmula tan general como la enseñada en D6. Adicionalmente, esta anterioridad tampoco reporta qué sub-grupos de compuestos allí contenidos, pudieran tener un efecto técnico nuevo.

Sobre este particular y haciendo uso del *“Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina”* que a pesar de no ser la legislación que rige la patentabilidad de una invención, como así lo expresa el señor examinador, sí constituye una doctrina importante para los países miembros de la Comunidad Andina que se rigen por la Decisión 486, entre ellos Colombia.

En efecto, en el Manual citado, específicamente en la página 71 quinto párrafo se pone de manifiesto que: *“Cuando tanto la reivindicación como el documento del estado de*

la técnica están definidos por fórmulas Markush que se solapan, es decir, hay un subgrupo de compuestos comunes a los dos, pero el estado de la técnica no describe ningún compuesto concreto de este subgrupo, conviene alegar falta de novedad aduciendo que los compuestos reivindicados se encuentran en parte en el estado de la técnica y que no se aprecia ningún efecto técnico nuevo en el campo de solapamiento.” (El resaltado es nuestro).

En ese orden de ideas, se hace necesario hacer énfasis sobre el hecho que la novedad para el presente caso no está siendo evaluada correctamente por parte de esa oficina y conforme a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, pues si bien los compuestos de la invención en estudio se encontraban enmascarados dentro del estado del arte (D6), también es cierto que los mismos no habían sido accesibles al público, es decir, no habían sido de fácil acceso debido a su circunstancia de estar precisamente enmascarados dentro de tanta posibilidad estipulada en D6.

Aún más, si el señor examinador tiene en cuenta la doctrina anteriormente citada del Manual Andino, se dará cuenta que la selección de compuestos tienen un efecto técnico nuevo pues poseen actividades superiores a los compuestos mencionados en D6 tal como se demostró con el memorial del 22 de septiembre de 2009. Aún más, cabe resaltar el hecho de que el compuesto de la actual reivindicación 3 que corresponde al ejemplo 75 de la invención y que tiene un grupo halo-bencilo, presenta aproximadamente 74 veces más actividad cuando se compara con el compuesto del ejemplo 149 de la técnica anterior que tiene el mismo grupo halo bencílico, ya que el compuesto de la invención en estudio presenta una IC₅₀ de 1.35 en comparación con la IC₅₀ de 100 para el compuesto de la técnica anterior. Esto, a todas luces, demuestra que para el caso particular de la novedad de invenciones de selección que no habían sido explícitamente enseñados en la técnica anterior, el subgrupo de compuestos nunca antes reportados explícitamente, tiene un efecto nuevo e inesperado frente a lo mostrado en la anterioridad citada.

Aunque la novedad y el nivel inventivo son criterios totalmente diferentes y se deben evaluar por separado, ya que cada uno de ellos se define de manera independiente en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, respectivamente, también es importante señalar que el concepto común a los dos requisitos es el de la percepción del estado del arte definido en el Artículo 16 de la Decisión 486. De hecho, para efectos de la novedad, un antecedente del estado del arte ha de ser relevante siempre y cuando sea claro y explícito su contenido e idéntico al objeto de la invención en estudio o se pueda derivar dicho objeto directamente de la anterioridad.

Lo anterior quiere decir que en la novedad para el caso que nos ocupa, resulta erróneo interpretar el contenido del documento D6 a fin de encontrar en él los compuestos de la presente invención mediante el simple ejercicio mental de “armar” dichos compuestos a partir de las opciones tanto específicas como

generales reportadas en dicha anterioridad, como por ejemplo afirmar que D6 ya reportaba las opciones específicas 6-prop-2-iniloxi e isopropilo debido a que dicha anterioridad menciona la opción general de alquiniloxilo inferior o alquilo inferior, respectivamente y mostrar ejemplos de compuestos en D6 que tengan estos sustituyentes específicos sin ser compuestos idénticos a los de la invención en estudio.

Sobre este particular, nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario *sensu*, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento, en este caso a los compuestos específicos y no a alguno o a algunos de sus sustituyentes dentro de una fórmula de markush.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella en su totalidad, ha de estar contenida en “*el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*” como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención, será necesario que lo reivindicado por la solicitud bajo estudio corresponda de forma total e idéntica con lo mostrado en el documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre lo divulgado en el capítulo reivindicatorio en discusión y la anterioridad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición, circunstancia o sustituyente de la nueva creación, ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “*hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*” (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

Lo anterior conduce a pensar que la invención debe reunir por lo menos dos condiciones para ser novedosa, y es el hecho de que no esté contenida de forma **TOTAL, ABSOLUTA e IDENTICA** en el documento D6 y que la invención

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

6

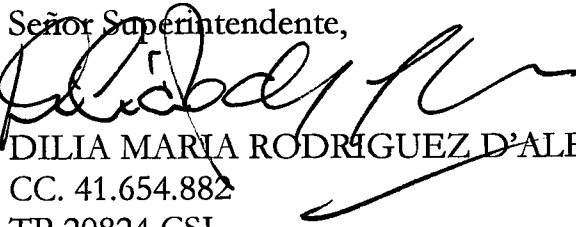
en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que evaluar si los compuestos reclamados están siendo divulgados específicamente en la anterioridad, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

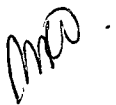
Así las cosas, debe quedar claro que la invención en estudio muestra compuestos nunca antes accesibles de manera fácil al público y que constituyen una selección de compuestos con actividad mejorada y comprobada cuando se compara con compuestos similares ya existentes en el arte previo. En consecuencia, la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad expuestos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: **EXPEDIENTE No. 05.066.756**
SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20.824

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por

Simón Escobar
Urbé

quien exhibió la c.c. *3922712* de

y Tarjeta Profesional No. *68228* C.S.J.

Fecha

13 ENE 2010



Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

13 ENE 2010



Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

7

ANEXO 1

**Primera hoja y páginas 7 y 8 de la solicitud WO 02/102782
(Versión en inglés del documento D6)**

8

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 December 2002 (27.12.2002)

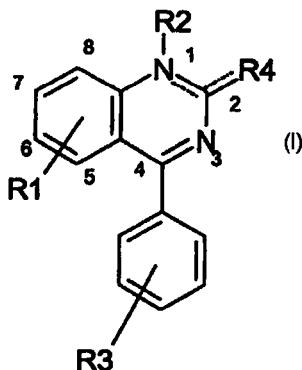
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/102782 A2

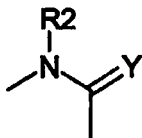
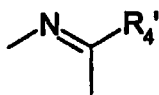
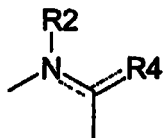
- (51) International Patent Classification⁷: C07D 239/00 (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BEERLI, René [CH/CH]; Wettsteinallee 145, CH-4058 Basel (CH). TOMMASI, Ruben, Alberto [US/DE]; Webergasse 16a, 79595 Rümmlingen (DE). WEILER, Sven [DE/DE]; Adlegässchen 6, 79539 Lörrach (DE). WIDLER, Leo [CH/CH]; Melchior-Berri Strasse 11, CH-4142 Muenchenstein (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/06606
- (22) International Filing Date: 14 June 2002 (14.06.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (30) Priority Data:
0114702.4 15 June 2001 (15.06.2001) GB
0114701.6 15 June 2001 (15.06.2001) GB
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,

[Continued on next page]

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES



(57) Abstract: Use of compound of formula (I), wherein, is, or, and wherein the symbols are as defined, or a pharmaceutically-acceptable and-cleavable ester, or acid addition salt thereof, for the preparation of a medicament for promoting the release of parathyroid hormone, e.g. for preventing or treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable.



WO 02/102782 A2

R2 as carbonyl lower alkyl is preferably lower alkyoxycarbonylmethyl, e.g. ethoxycarbonylmethyl, or arylcarbonylmethyl, e.g. phenylcarbonylmethyl or aminocarbonylmethyl.

Preferred significances for R2 include: methyl, ethyl, isopropyl, 3-chloropropyl, isobutyl, benzyl, cyclopentyl, phenylcarbonylmethyl, cyanomethyl, ethoxycarbonylmethyl, 2-hydroxybenzyl, 2-methylbenzyl, 2-nitrobenzyl, 2-aminobenzyl, 2-chlorobenzyl, 2-fluoro-benzyl, 2-(6-chloro-hexyloxy)-benzyl, 2-(6-dimethylamino-hexyloxy)-benzyl, 2-(6-imidazol-1-yl-hexyloxy)-benzyl, 3-hydroxybenzyl, 3-chlorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 3-methoxybenzyl, 3-methoxycarbonylbenzyl, 3-(7-piperidin-1-yl-heptyloxy)-benzyl, 4-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl)-benzyl, 4-nitrobenzyl, 4-bromobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 4-aminobenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-trifluoromethylbenzyl, 4-*t*-butylbenzyl, 4-methylthiobenzyl, 4-methoxycarbonylbenzyl, 4-methoxycarbonyl-2-methoxybenzyl, 4-methylsulphonylbenzyl, 4-methylcarbonyloxybenzyl, 2,6-difluorobenzyl, 2,4-difluorobenzyl, 3,4-difluorobenzyl, 3,4-dichlorobenzyl, 2,4,6-trifluorobenzyl, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl, 5-nitrofuran-2-ylmethyl, 2-cyanobenzyl, 3-cyanobenzyl, 4-cyanobenzyl, 5-cyanobenzyl, 4-cyanomethoxybenzyl, 7-fluoroquinolin-2-ylmethyl, naphth-2-ylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 3-[4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-butyl]carbonylaminobenzyl, 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzyl, 3-[(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-aminocarbonylamino]benzyl, 3-(4-allyl-piperazin-1-yl)acetamido-benzyl, 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)acetamido-benzyl, 3-(4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl)acetamido-benzyl, 3-(4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-N-methylacetamido-benzyl, 3-(4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl)acetamido-benzyl, 3-(2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-acetamido)-benzyl, 3-(4-(4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl)butyramido)-benzyl, 3-(4-[(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-butyramido)-benzyl, 3-(4-morpholin-4-yl-butylamido)-benzyl, 3-(4-methyl-piperazin-1-yl)butylamido-benzyl, phenylethyl, benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl, thiazol-2-ylmethyl, 3-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-benzyl, 3-(2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-benzyl, 4-(2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-benzyl, 3-(2-methoxy-ethoxy)-benzyl, 3-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-benzyl, 3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-benzyl, 3-(2-hydroxy-

ethoxy)-benzyl, 2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-benzyl, 2-methanesulphonylbenzyl, 2-hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-acetyl-2-phenyl-ethyl, 2-oxo-2-phenyl-ethyl, 2-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl, cyclohexylmethyl, 3-(2-(2-dimethylamino-ethoxy)-ethyloxycarbonyl)-benzyl, in particular, e.g. as hereinafter described in the Examples.

R3 represents 1, 2 or 3; for instance, 1 substituent, in the 2-position or 3-position or more preferably in the 4-position, selected from halo, optionally substituted (lower alkyl or amino) in which lower alkyl is preferably unsubstituted and amino is preferably mono-or di-substituted by lower alkyl.

Preferred significances for R3 include: methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl or chloro. Most preferably R3 is isopropyl in the 4-position.

R4 as lower alkyl is preferably unsubstituted, e.g. as methyl or ethyl, or halo-substituted e.g. as trifluoromethyl.

R4 as lower alkoxy (including thioalkoxy) is preferably C₁-C₄alkoxy, e.g. methoxy, ethoxy, isopropoxy or butoxy, optionally substituted, preferably by a single substituent selected from OH or aryl, e.g. phenyl or pyridyl.

R4 as aryloxy is preferably phenoxy or pyridyloxyaryl, eg. 3-pyridyloxy.

R4 as amino may be unsubstituted, substituted by optionally halo-substituted mono-or di-lower alkyl, disubstituted to form an optionally mono-or di-lower alkyl substituted 5-7 membered heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from O, S, N or NR, where R is H or lower alkyl.

Preferred significances for R4 include: chloro, fluoro, cyano, methyl, -N=N=N, trifluoromethyl, methoxy, isopropoxy, thio-isopropoxy, 3-pyridoxy, 4-methyl-3-pyridoxy, phenoxy, 2,2,2-trifluoroethylamino, 2-hydroxyethoxy, 3,5-dimethylmorpholino, 2-methylbenzyloxy, 3-pyridylmethoxy, in particular, e.g. as hereinafter described in the Examples.

In preferred embodiments the invention provides use of a compound of formula II or III

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

8

Anexo 2

**Copia informal de la carátula y de las páginas 20 y 21 deL
DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA DE LA
REAL ACADEMIA ESPAÑOLA
Vigésima segunda Edición 2001**

ANEXO 2



VIGÉSIMA SEGUNDA EDICIÓN
2001

arriero trae por cuenta ajena, solo por el porta. || 3. Dicho de un material aportado por un escritor, investigador, orador, etc.: Tomado de diversas fuentes y no sometido a una elaboración personal.

acarretar. *tr.* *Gal.* acarrear.

acarreto. *m.* acarreo. □ *V.* hijo de ~.

acartonado, da. *adj.* Que tiene el aspecto o la consistencia del cartón. || 2. *despect.* Que carece de vitalidad o espontaneidad. *Lenguaje acartonado.*

acartonarse. *prnl.* Ponerse como cartón. Se usa especialmente hablando de las personas que al llegar a cierta edad se quedan enjutas.

acasamatado, da. *adj.* De forma de casamata. || 2. Dicho de una batería o fortificación: Que tiene casamata.

acasarado. □ *V.* lugar ~.

acaserarse. (*De casero*). *prnl.* *Chile* y *Perú*. Hacerse parroquiano de una tienda.

acaso. (*De caso*). *m.* Casualidad, suceso imprevisto. || 2. *adv.* *desus.* Por casualidad, accidentalmente. || 3. *adv.* de duda. Quizá, tal vez. || 4. *adv. neg.* *Ecuad.* no (|| indica la falta de lo significado por el verbo): *Acaso he podido dormir*. || *por sí ~* loc. *adv.* En previsión de una contingencia. *Hay que salir con tiempo, por si acaso*. *U. t. c. loc. conjunt.* *Fíjate bien en lo que dicen, por si acaso hay que replicarles*. || *si ~* loc. conjunt. *condic.* *U.* para expresar la posibilidad o contingencia de lo manifestado por el verbo. *Si acaso viene gente, yo aviso*. || 2. *loc. adv.* En todo caso, a lo sumo. *No he de demostrar nada a nadie; si acaso, a mí mismo.*

acastañado, da. *adj.* Que tira a color castaño.

acastillado, da. *adj.* *p. us.* De forma de castillo.

acastorado, da. *adj.* Semejante a la piel del castor.

acatable. *adj.* Digno de acatamiento o respeto.

acatadamente. *adv.* *m.* Con acatamiento o respeto.

acatadura. *f.* *desus.* catadura (|| gesto o semblante).

acatalectico. (*Del lat. acatalecticus*, y este del gr. ἀκατάλεκτος). *adj.* Dicho de un verso griego o latino: Que tiene cabales todos sus pies. *U. t. c. s.*

acatalecto. (*Del lat. acatalectus*, y este del gr. ἀκατάλεκτος, que no se acaba). *adj.* acatalectico. *U. t. c. s.*

acatamiento. *m.* Acción y efecto de acatar.

acatanca. (*Del quechua akatanca*). *f.* *NO* Arg. escarabajo (|| insecto coleóptero). || 2. *Bot.* excremento.

acatar. (*De catar*, mirar). *tr.* Tributar homenaje de sumisión y respeto. || 2. Aceptar con sumisión una autoridad o unas normas legales, una orden, etc. || 3. *ant.* Mirar con atención. || 4. *ant.* Considerar bien algo. || 5. *ant.* Dicho de una cosa: Tener relación o correspondencia con otra. || 6. *prnl.* *ant.* recelarse. || ~ abajo. *fr.* *ant.* despreciar.

acatarrar. *tr.* Resfriar, constipar. || 2. *prnl.* Contrar catarro de las vías respiratorias.

acateca. *adj.* Se dice del individuo de un pueblo amarindio de la familia maya de Guatemala. *U. t. c. s.* || 2. Perteneciente o relativo a los acatecos. || 3. *m.* Lengua hablada por los acatecos.

acates. (Por alus. a *Acates*, fiel amigo de Eneas). *m.* *desus.* Persona muy fiel.

acates. (*Del lat. achites*, y este del gr. ἀχίτης). *f.* *desus.* ágata.

acato. (*De acatar*). *m.* acatamiento. || *darse ~*. *fr.* Darse cuenta o razón.

acatólico, ca. *adj.* Que no es católico. *U. t. c. s.*

acaudalado, da. (*Del part. de acaudalar*). *adj.* Que tiene mucho caudal.

acaudalador, ra. *adj.* *p. us.* Que acaudala. *U. t. c. s.*

acaudalar. *tr.* Hacer o reunir caudal.

acaudillador, ra. *adj.* *p. us.* Que acaudilla. *U. t. c. s.*

acaudillamiento. *m. p. us.* Acción de acaudillar.

acaudillar. (*De caudillo*). *tr.* Mandar; como cabeza o jefe, gente de guerra. || 2. Guiar; conducir; dirigir. || 3. *prnl.* Tomar o elegir caudillo.

acaule. (*De a- y el lat. caulis*, tallo). *adj.* *Bot.* Dicho de una planta: Cuyo tallo es tan corto que parece que no lo tiene.

acautelarse. *prnl.* cautelarse.

acceder. (*Del lat. accedere*, acercarse). *intr.* Consentir en lo que alguien solicita o quiere. || 2. Ceder en el propio parecer; conviniendo con un dictamen o una idea de otro, o asociándose a un acuerdo. || 3. Entrar en un lugar o pasar a él. || 4. Tener acceso a una situación, condición o grado superiores, llegar a alcanzarlos. *Acceder el colono a la propiedad de la finca.*

accesibilidad. *f.* Cualidad de accesible.

accesible. (*Del lat. accessibilis*). *adj.* Que tiene acceso. || 2. De fácil acceso o trato. || 3. De fácil comprensión, inteligible. □ *V.* altura ~.

accesión. (*Del lat. accessio*, -ónis). *f.* Acción y efecto de acceder. || 2. Cosa o cosas accesorias. || 3. *coito*. || 4. *Der.* Modo de adquirir el dominio, según el cual el propietario de una cosa hace suyo, no solamente lo que ella produce, sino también lo que se le une o incorpora por obra de la naturaleza o por mano del hombre, o por ambos medios a la vez, siguiendo lo accesorio a lo principal. || 5. *Der.* Cosa de este modo adquirida. || 6. *Med.* Cada uno de los ataques de las fiebres intermitentes durante los cuales se suceden, por lo regular, los tres estados de frío, calor y sudor. || *por ~* loc. *adv.* En la elección canónica, u. cuando después de publicado el escrutinio se unen a quien ha tenido más votos aquellos que antes no le habían votado.

accesional. (*De accesión*). *adj.* Dicho de ciertas enfermedades y especialmente de algunas fiebres: Que aparecen y desaparecen súbitamente, por accesos.

accesit. (*Del lat. accessit*, inf. *accedere*, acercarse). *m.* En certámenes científicos, literarios o artísticos, recompensa inferior inmediata al premio.

acceso. (*Del lat. accessus*). *m.* Acción de llegar o acercarse. || 2. *coito*. || 3. Entrada o paso. || 4. Entrada al trato o comunicación con alguien. || 5. Arrebato o exaltación. || 6. *Med.* Acometimiento o repetición de un estado morbooso, periódico o no, como la tos, la disnea, la neuralgia o la agresividad. || 7. *Med.* accesión (|| ataque de fiebre intermitente). || ~ del Sol. *m.* Astr. Movimiento aparente con que se acerca el Sol al Ecuador.

accesoria. *f.* *V.* accesorio.

accesoriamente. *adv.* *m.* Por accesión o agregación.

accesorio, ria. (*De acceso*). *adj.* Que depende de lo principal o se le une por accidente. *U. t. c. s.* || 2. secundario (|| no principal). || 3. *m.* Utensilio auxiliar para determinado trabajo o para el funcionamiento de una máquina. *U. m.* en pl. || 4. *f.* Edificio contiguo a otro principal y dependiente de este. *U. m.* en pl. || 5. *Phil.* Cada departamento de una serie de cosas iguales y unidas por pared intermedia, de un solo techo o a lo largo de la calle. Suele ser de dos pisos. || 6. pl. Habitaciones bajas que tienen entrada distinta y uso separado del resto del edificio principal. □ *V.* pena ~, puerta ~.

accidentalidad. *f.* Frecuencia o índice de accidentes.

accidentalmente. *adv.* *m.* De modo accidental.

accidentado, da. (*Del part. de accidentar*). *adj.* Turbado, agitado, borrascoso. || 2. Dicho de un terreno: Escabroso, abrupto. || 3. Dicho de una persona: Que ha sido víctima de un accidente. *U. m. c. s.*

accidental. (*Del lat. accidentis*). *adj.* No esencial. || 2. Casual, contingente. || 3. Dicho de un cargo: Que se desempeña con

carácter provisional. *Director, secretario accidental*. || 4. Dicho de una sociedad: Que se establece sin formalidad jurídica. || 5. *Rel.* Se dice de la gloria y bienes que gozan los bienaventurados, además de la vista y posesión de Dios. || 6. *m.* *Mis.* accidente (|| signo para alzar un sonido). □ *V.* imagen ~, punto ~.

accidentalidad. *f.* Cualidad de accidental.

accidentalmente. *adv.* *m.* De modo accidental.

accidentar. *tr.* Producir accidente. || 2. *prnl.* Ser acometido de algún accidente que priva de sentido o de movimiento.

accidentalmente. *adv.* *m.* *desus.* accidentalmente.

accidentario, ria. *adj.* accidental (|| no esencial). || 2. accidental (|| casual).

accidente. (*Del lat. accidens*, -entis). *m.* Cualidad o estado que aparece en algo, sin que sea parte de su esencia o naturaleza. || 2. Suceso eventual que altera el orden regular de las cosas. || 3. Suceso eventual o acción de que involuntariamente resulta daño para las personas o las cosas. *Seguro contra accidentes*. || 4. Indisposición o enfermedad que sobreviene repentinamente y priva de sentido, de movimiento o de ambas cosas. || 5. Pasión o movimiento del ánimo. || 6. Irregularidad del terreno con elevación o depresión bruscas, quiebros, fragosidad, etc. || 7. Síntoma grave que se presenta inopinadamente durante una enfermedad, sin ser de los que la caracterizan. || 8. *Gram.* accidente gramatical.

|| 9. *Mis.* Cada uno de los tres signos, el sostenido, el bemol y el bemo, con que se altera la tonalidad de un sonido. || 10. pl. *Rel.* Figura, color, sabor y olor que en la eucaristía quedan del pan y del vino después de la consagración. || ~ de trabajo. *m.* Lesión corporal o enfermedad que sufre el trabajador con ocasión o a consecuencia del trabajo que ejecuta por cuenta ajena. || ~ gramatical. *m.* *Gram.* En la gramática tradicional, modificación flexiva que experimentan las palabras variables para expresar valores de alguna categoría gramatical, como el género, el número, la persona o el tiempo. || *de ~* loc. *adv.* *ant.* por accidente. || *por ~* loc. *adv.* Por casualidad.

acción. (*Del lat. actio*, -ōnis). *f.* Ejercicio de la posibilidad de hacer. || 2. Resultado de hacer. || 3. Efecto que causa un agente sobre algo. *La acción de las erasas sobre las piedras*. || 4. En el orador, el cantante y el actor, conjunto de actitudes, movimientos y gestos que acompañan la elocución o el canto. || 5. En las obras narrativas, dramáticas y cinematográficas, sucesión de acontecimientos y peripecias que constituyen su argumento. || 6. combato (|| acción bélica o pelea). || 7. *Der.* En sentido procesal, derecho a acudir a un juez o tribunal recabando de él la tutela de un derecho o de un interés. || 8. *Der.* Facultad derivada de un derecho subjetivo para hacer valer en juicio el contenido de aquel. *Acción reivindicatoria, de nulidad*. || 9. *Der.* Cada una de las partes alícuotas en que se divide el capital de una sociedad anónima. || 10. *Der.* Título o anotación contable que acredita y representa el valor de cada una de aquellas partes. || 11. *Fis.* Magnitud que se define como producto de la energía absorbida durante un proceso por su duración. || 12. *Post.* Actitud o postura del modelo natural para dibujar o pintar. || 13. *ant. acta*. || ~ de condena. *f.* *Der.* La que se ejercita ante un juez o un tribunal pretendiendo que se imponga al demandado una obligación de hacer o de no hacer. || ~ de gracias. *f.* Expresión o manifestación pública de agradecimiento normalmente dirigida a la divinidad. || ~ de guerra. *f.* En una guerra, intervención de alguna importancia. || ~ de presencia. *f.* *Quím.* *p. us.* catálisis. || ~ directa. *f.* Empleo de la fuerza, en forma de atentados, huelgas, sabotajes, etc., con que un grupo social intenta obtener las ventajas que desea. || ~ pauliana. *f.* *Der.* La que la ley confiere al acreedor para impugnar los actos que el deudor realice en fraude de su derecho. || ~ popular. o ~ pública.

f. *Der.* Posibilidad que tiene cualquier persona para promover un proceso aunque no tenga una relación personal con el objeto del mismo. Es característica de algunos procesos contencioso-administrativos. || buena ~. *f.* Obra que se hace en beneficio del prójimo. || mala ~. *f.* Obra que se hace en perjuicio del prójimo. || acción. *interj.* *U.* en la filmación de películas, para advertir a actores y técnicos que en aquel momento comienza una toma. || ganar a alguien la ~. *fr.* Anticiparse a sus intentos, impléndolo realizálos. || *de ~* loc. *adj.* Dicho especialmente de una película o de otra obra de ficción: Que cuenta con un argumento abundante en acontecimientos, normalmente violentos, que se suceden con gran rapidez. □ *V.* esfera de ~, opción sobre acciones, paquete de acciones, radio de ~, sindicación de acciones, sociedad comanditaria por acciones, unidad de ~.

accionable. *adj.* Dicho de un mecanismo: Que se puede accionar.

accionado. (*Del part. de accionar*). *m.* acción (|| de un orador, cantante, etc.).

accionamiento. *m.* Acción y efecto de accionar (|| poner en funcionamiento un mecanismo).

accionar. (*De acción*). *tr.* Poner en funcionamiento un mecanismo o parte de él, dar movimiento. || 2. *intr.* Hacer movimientos y gestos para dar a entender algo, o acompañar con ellos la palabra hablada o el canto, para hacer más viva la expresión de los pensamientos, deseos o afectos.

accionariado. (*De accionario*). *m.* Conjunto de accionistas de una sociedad.

accionarial. *adj.* Perteneciente o relativo a las acciones de una sociedad.

accionario, ria. *adj.* Perteneciente o relativo a las acciones de una sociedad anónima. || 2. *m. y f.* Accionista o poseedor de acciones.

accionista. *com.* Dueño de una o varias acciones en una compañía comercial, industrial o de otra índole.

accitano, na. *adj.* Natural de Acci, hoy Guadix. *U. t. c. s.* || 2. Perteneciente o relativo a esta ciudad de la provincia de Granada, en España.

-ácea. *sufr. V.* -áceo.

acebadamiento. *m.* encebadoamiento.

acebadar. *tr.* encebadar. *U. t. c. prnl.*

acebal. *m.* acebeda.

acebeda. *f.* Sitio poblado de acebos.

acebedo. *m.* acebeda.

acebibe. (*Del ár. hisp. azabib*, y este del ár. clás. zabib, uva o ciruela pasas). *amb.* *ant.* Uva pasa.

acebo. (*Del lat. vulg. *acifolium*, o *acifillum, y este del lat. aquifolium). *m.* Árbol silvestre de la familia de las Aquifoliáceas, de cuatro a seis metros de altura, poblado todo el año de hojas de color verde oscuro, lustrosas, crespas y con espinas en su margen, flores blancas y fruto en drupa roja. Su madera, que es blanca, flexible, muy dura y compacta, se emplea en ebanistería y tornería, y de su corteza se extrae la goma para cazar pájaros. || 2. Madera de este árbol.

acebollado, da. *adj.* Que tiene acebolladura.

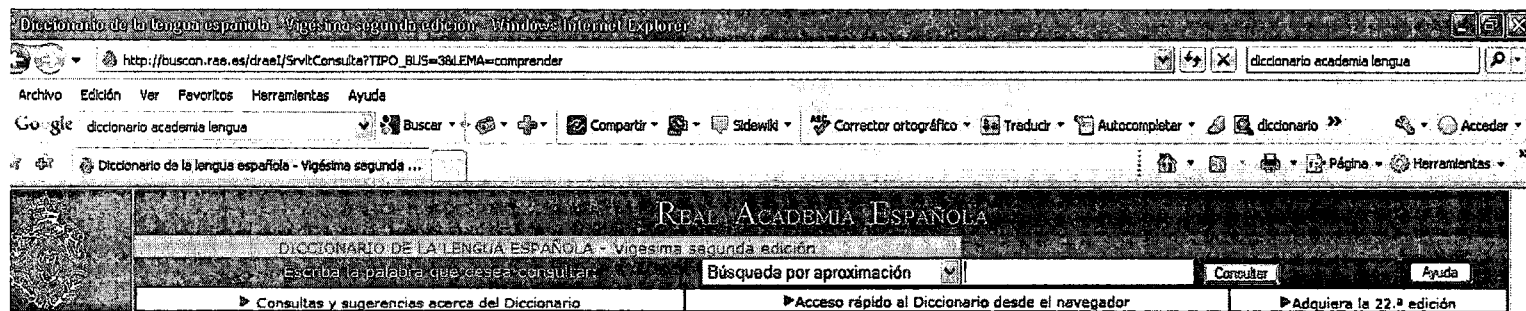
acebolladura. (*De cebolla*, por la semejanza de las capas que la componen). *f.* Daño que tienen algunas maderas, y que consiste en haberse desunido dos capas contiguas de las varias anuales que forman el tejido leñoso del árbol.

acebrado, da. *adj.* cebrado.

acebual. *adj.* Perteneciente o relativo al acebuche. || 2. *m.* Terreno poblado de acebuches.

acebuche. (*Del ár. hisp. azabbūg*). *m.* olivo silvestre. || 2. Madera de este árbol.

377.



Actualización del Diccionario de la Lengua Española en CD-ROM para las últimas versiones de los sistemas operativos.

PRESENTACIÓN

AVANCE DE LA 23.ª EDICIÓN

¿Quién hace el Diccionario?
¿Cómo se actualiza?
¿Cómo se muestran las enmiendas y adiciones?
¿Cómo se revisan los americanismos del Diccionario?
¿Con qué medios informáticos se revisa el Diccionario?
Cifras de actualización

LA 22.ª EDICIÓN (2001)

El Diccionario en cifras
¿Qué novedades presenta la 22.ª edición?
Advertencias para el uso de este Diccionario

OTROS DICCIONARIOS ACADÉMICOS

comprender.

(De *comprender*).

1. tr. Abrazar, ceñir, rodear por todas partes algo.
2. tr. Contener, incluir en sí algo. U. t. c. pml.
3. tr. Entender, alcanzar, penetrar.
4. tr. Encontrar justificados o naturales los actos o sentimientos de otro. *Comprendo sus temores. Comprendo tu protesta.*

Real Academia Española © Todos los derechos reservados

