

367
3037
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-010044- -00007-0000

Fecha: 2009-10-26 15:17:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-750

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 06-010.044

Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN 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 **GRÜNENTHAL GMBH.**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8749 notificado por fijación en lista el 31 de julio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2381, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 11 reivindicaciones en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 13 y 14 del pliego reivindicatorio.

1.2 En la nueva reivindicación 1 se canceló el significado NHC(=S)NH para el sustituyente A. Es decir, que se excluyeron de la solicitud todos aquellos compuestos con la función tiourea.

1.3 En relación con el numeral anterior, se canceló la antigua reivindicación 5 que cubría específicamente los compuestos tiourea.

1.4 Se especificó a lo largo del capítulo reivindicatorio que el grupo alquilamina inferior es un grupo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. El sustento para esta modificación se encuentra por ejemplo en la página 6, en la línea 5, donde se entiende que la expresión "inferior" hace referencia a un grupo que tiende 1 a 3 átomos de carbono.

1.5 De otra parte, se limitó la expresión “anillo heterocíclico de cinco a seis miembros” al grupo piperidina, morfolina y piperazina, de acuerdo con los residuos heterocíclicos expuestos en los ejemplos, específicamente en los ejemplos 11 a 13 ubicados en las páginas 41 y 42 de la memoria descriptiva.

1.6 Se canceló el término “opcionalmente” y se cambió por la expresión “no sustituido” a través de todo el capítulo reivindicatorio. Esta modificación se llevó a cabo ya que si se cancelaba únicamente la expresión “opcionalmente”, se excluían compuestos que no se encuentran sustituidos y que son de interés en la solicitud.

1.7 En relación con las expresiones “uno o más” y “al menos uno”, se cambiaron por la expresión un sustituyente y se canceló el término “al menos uno” para los significados de los sustituyentes R_1 a R_4 , R_5 y R_6 y R_7 a R_{17} .

1.8 Se modifica el título de la solicitud para que quede del siguiente tenor: “Análogos de 4-(metil sufonil amino)fenil y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos”, con lo cual no se hace ninguna referencia al uso o aplicación de la invención en estudio.

Nos permitimos decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de brindar claridad a la solicitud y superar las objeciones planteadas por el señor examinador en su concepto técnico No. 2381.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende menos de 15 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto, nos permitimos manifestar que mediante la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio queda subsanada la objeción de claridad, dado que con las especificaciones hechas en las nuevas cláusulas, se delimita el número de compuestos posibles reclamados bajo la fórmula (I) de acuerdo con los compuestos ejemplificados y reportados en la memoria descriptiva.

3. Novedad

El señor examinador argumenta que el documento D1 (WO02/16318) ya divulgaba el compuesto 1-(4-t-butilbencil)-3-(1-(4-metansulfonilfenil)etil)tiourea.

A este respecto, respetuosamente nos permitimos manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 establece que: “Una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.”

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).

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 y no a alguno o a algunos de los componentes que hacen parte de la nueva solicitud.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, 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 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y las divulgaciones tomadas de manera independiente, si se cita más de una.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia 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).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la

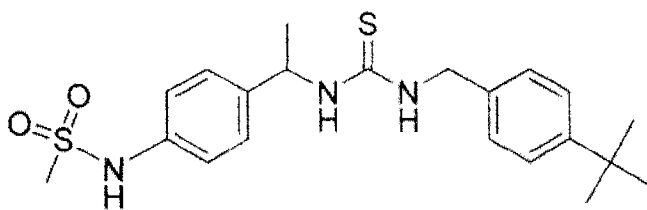
novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que toda la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede pues aquellos compuestos donde el grupo tiourea estaba presente, fueron excluidos del alcance de la invención.

En ese orden de ideas, la referencia D1 que reporta derivados de tiourea como antagonistas y agonistas para el receptor vanilloide VR1 y que revela el ejemplo 198 en la página 211, compuesto 36-4 que se muestra a continuación:



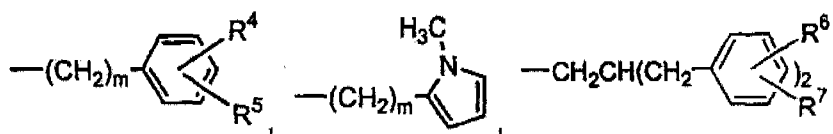
El mismo, ya no hace parte del alcance de la materia objeto ahora reclamada en el nuevo juego de reivindicaciones. En consecuencia, el compuesto anteriormente mostrado y citado por el señor examinador ya no puede afectar el requisito de novedad de la solicitud en estudio.

Ahora bien en gracia de discusión, si una persona versada en la materia técnica quisiera llegar a la materia reclamada en la reivindicación 1 mediante las definiciones de la fórmula general (I) de la anterioridad WO 02/16318 (D1) como punto de partida, dicha persona tendría que realizar múltiples selecciones como a continuación se explicará:

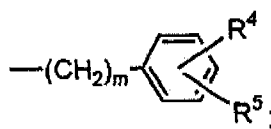
1. A partir de la definición de que "X representa S, O ó -NCN", dicha

persona tendría que escoger la opción de X igual a Oxígeno (O);

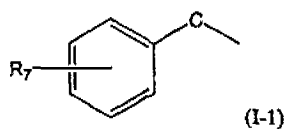
2. A partir de la definición de que “Y representa un enlace sencillo, NR^3 , O ó S” tal persona tendría que escoger Y igual a enlace sencillo, NR^3 ú O,
3. A partir de la definición de que “ R^3 representa hidrógeno, alquilo ó cicloalquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilfenil inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, piridiniletil, bisfeniletil, ó fenilalquil sustituido con alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, halógeno o metansulfonilamino. La persona versada en la materia habría tenido que escoger R^3 igual a hidrógeno o un grupo alquilo de tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en lugar de 1 a 8 átomos de carbono;
4. A partir de la definición de que “ R^1 representa



piridinilmetil, pirrolilmetil, oxizolilmetil, pirazolilmetil, imidazolilmetil, antracenilmetil, naftilmetil, quinolinilmetil, alquilcarbonil o alquilcarboniloxi”, dicha persona versada tendría que haber escogido R^1 igual al grupo :

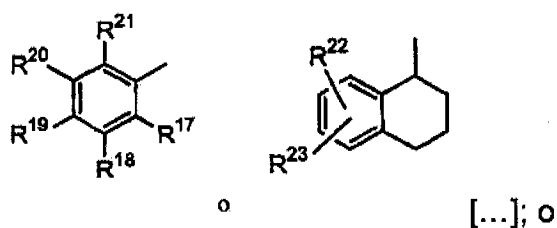
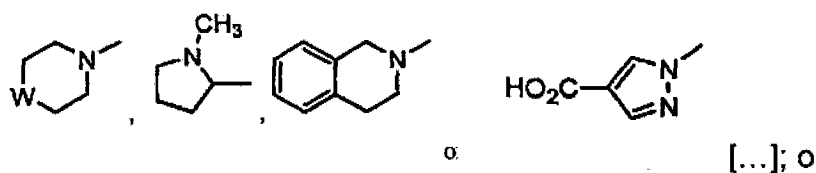
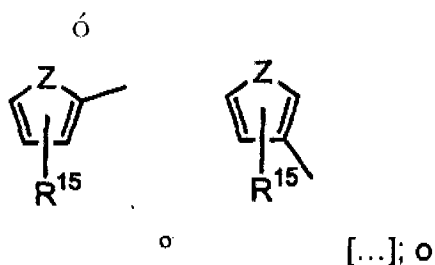
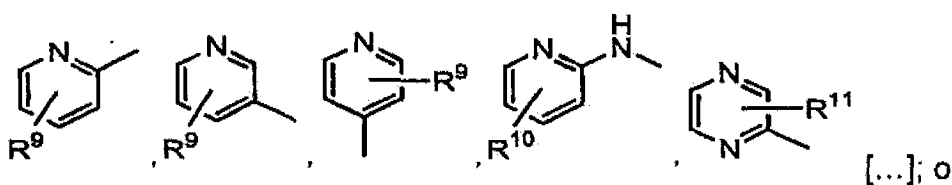


- 5 A partir de la definición de que m es 0, 1, 2, 3 ó 4, una persona medianamente versada en la materia habría tenido que escoger que m es 1, 2, 3 ó 4;
6. A partir de la definición de que “ R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo inferior que tiene 1 a 5 átomos de carbono, hidroxi, metansulfonilamino, alcoxi inferior que tiene de a 1 a 5, metoxialcoxi, metoxialcoxialquilo, alcoxicarboniloxi, benziloxi, acetoximetil, propinoiloximetil, butoxialquil, trimetilacetoxi, trimetilacetoximetil o halógeno”, dicha persona habría tenido que escoger en primer lugar que R^4 ó R^5 igual a H dado que el residuo:



de la presente invención se encuentra únicamente mono-sustituido, y en segundo lugar, dicha persona habría tenido que escoger para el otro sustituyente (R^4 ó R^5 , dependiendo de cual fuera hidrógeno) igual a hidrógeno, halógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en lugar de 1 a 5 átomos de carbono;

7. A partir de la definición de que " R^2 representa $R^8-(CH_2)_n-$, en donde n es 0, 1, 3, ó 4"; una persona versada en la técnica tendría que haber escogido n igual a 0;
8. A partir de la definición de que " R^8 es benzoil, imidazolil, indolil, indazolil, tiazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, benzimidazolil, cromonil o benzotiazolil "ó



hidroxifenilalquil ó (metansulfonilaminofenil)alquil"; dicha persona

versada en la materia habría tenido que escoger que R^8 fuera igual a (metansulfonilamino-fenil)alquilo. Adicionalmente, en un paso final, dicha persona tendría que haber asumido que el residuo de alquilo de (metansulfonilaminofenil)alquilo es o no ramificado, sin ningún indicio a partir de lo revelado en WO 02/16318 (*vide supra*)

Como se puede observar a partir de esta lista detallada, una persona versada en la materia habría tenido de realizar numerosas y específicas selecciones y suposiciones cuando empleara el documento D1 como el punto de partida para llegar finalmente a la fórmula general que incluso no podría afectar la novedad de la materia objeto de la nueva reivindicación 1 de la solicitud en estudio *per se*, debido a que el residuo de (metansulfonilaminofenil)alquilo no se encuentra ramificado en la anterioridad WO 02/16318 (D1).

En este orden de ideas, se hace necesario hacer énfasis sobre el hecho de que a partir de la definición de R^2 , principalmente aquella que dice que " R^2 representa $R^8-(CH_2)_n$ ", una persona medianamente versada en la materia habría tenido entonces que asumir que el residuo de alquilenos que conecta R^2 con Y fuera un grupo alquilo lineal no ramificado. Por el contrario, la materia objeto de la reivindicación modificada 1 requiere que el grupo alquilo que conecta el residuo de metansulfonilaminofenil con el residuo A, sea un grupo ramificado dado que R^5 y R^6 no pueden ser simultáneamente hidrógeno (véase la solicitud PCT correspondiente WO 2005/003084, página 3 y 4 que corresponden a las mismas páginas de la versión en español de la memoria descriptiva de esta solicitud).

Así las cosas, también la fórmula general (I) de WO 02/16318 (D1) no afecta la novedad de la materia objeto de la reivindicación 1 de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención a la luz del nuevo juego de reivindicaciones es novedosa frente a lo reportado en la anterioridad WO 02/13618.

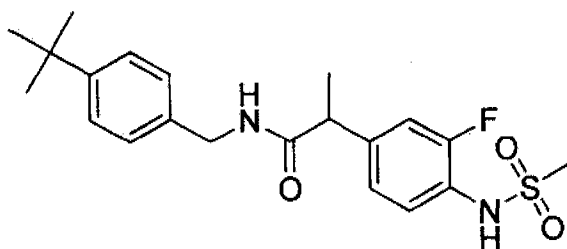
4. Nivel inventivo

En virtud de discusión, es deseo del solicitante manifestar que la materia objeto ahora reclamada en el capítulo reivindicatorio no solo es novedosa sino también es inventiva sobre las enseñanzas del documento WO 02/16318 (D1).

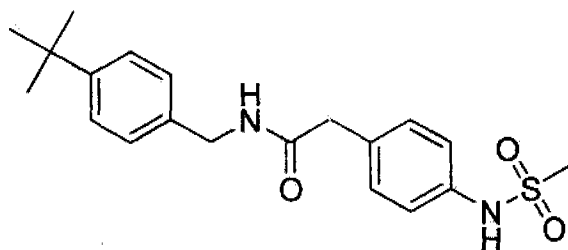
A fin de demostrar la altura inventiva de la invención, también es deseo del solicitante poner en consideración de ese despacho un ejemplo comparativo que muestra los efectos técnicos sorprendentes de la invención en estudio que son marcadamente superiores sobre lo reportado en la técnica anterior.

Ejemplo comparativo

El compuesto de acuerdo con la presente invención: **Compuesto A** N-(4-tert-butilbencil)-2-(3-fluoro-4-metilsulfonamido)fenil)propanamida (KMJ-372; véase por ejemplo en la página 36 de la correspondiente solicitud PCT WO 05/003084 que corresponde a la misma página 36 del texto traducido y presentado ante ese despacho).



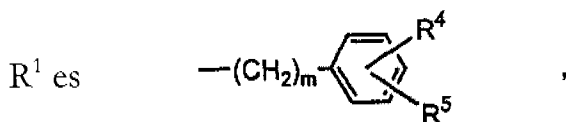
El compuesto **B** N-(4-tert-butilbencil)-2-(4-metilsulfonamido)fenil)acetamida:



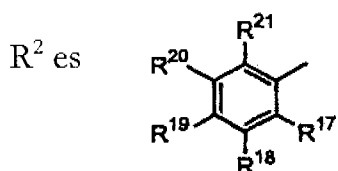
El compuesto **B** se encuentra derivado de la fórmula general (I) del documento WO 02/16318 (D1) mediante la selección de:

-Y igual a enlace sencillo;

-X igual a oxígeno,



R^4 es igual a hidrógeno, y R^5 es tert-butilo;



$R^{17} = R^{18} = R^{20} = R^{21} = H$

$R^{19} = -NHSO_2R^{12}$ y

R^{12} es alquilo inferior ($-CH_3$).

Métodos Farmacológicos

I. Investigación funcional del receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1)

La acción agonista o antagonista de las sustancias que fueron investigadas sobre el receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie de rata se pudo determinar mediante el siguiente ensayo: De acuerdo con esta prueba, el influjo de Ca^{2+} a través del canal del receptor se cuantificó con la asistencia de un tinte sensible a Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Sondas Moleculares Europe BV, Leiden Países bajos) en un lector de placa de imagen fluorescente (FLIPR, Dispositivos Moleculares, Sunnyvale, Estados Unidos de América).

Método:

Medio completo: 50 mL de una mezcla de nutrientes HAMS F12 (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con 10% en volumen de FCS (suero fetal de becerro, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, inactivado al calor); 2 mM de L-glutamina (sigma, Munich, Alemania); 1% en peso de solución AA (solución antibiótico/antimicótico, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/mL de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania).

Placa de cultivo celular: revestida con poli-D-lisina, placas de 96 posos negros con fondo claro (placa de 96 posos negro/claro, BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) que fueron adicionalmente revestidas con laminin (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) mediante la dilución del laminin hasta una concentración de 100 µg/mL con PBS (PBS libre de Ca-Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se tomaron alícuotas con una concentración de 100 µg/mL de laminin y se almacenaron a -20°C. Las alícuotas se diluyeron con PBS en una proporción de 1:10 hasta 10 µg/mL de laminin y se realizó el pipeteo de porciones de 50 µL en cada caso dentro de un poso de la placa de cultivo celular. Las placas de cultivo celular se incubaron a 37°C por al menos 2 horas. La solución sobrenadante se succionó y los posos fueron en cada caso lavados dos veces con PBS. Las placas de cultivo celular revestidas se almacenaron con PBS sobrenadante, el cual no se retiró sino justo antes de la aplicación de las células.

Preparación de las células:

Se retiró la columna espinal de las ratas decapitadas y se colocó directamente en frío, es decir, se colocaron en un baño de hielo, con solución amortiguadora HBSS (Solución salina amortiguadora de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) combinada con 1% Vol (porcentaje en volumen) de una

solución AA (solución antibiótico/antimicótico, PAA, Pasching, Austria). LA columna espinal se cortó y abrió longitudinalmente y se removió junto con la fascia del canal espinal. Los ganglios de raíz dorsal (DRGs) fueron entonces retirados y a su vez almacenados en solución amortiguadora de HBSS combinada con 1% en volumen de una solución AA. Los DRGs, de los cuales se retiraron todas las trazas de sangre y nervios espinales, fueron transferidos en cada caso en 500µL de colagenasa tipo 2 fría (PAA, Pasching, Austria) e incubados por 35 minutos a 37°C. Luego de la adición de 2.5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria), se continuó la incubación por unos 10 minutos adicionales a 37°C. Una vez se completó la incubación, la solución enzimática se retiró cuidadosamente por medio de una pipeta y los DRGs que quedaron, en cada caso se combinaron con 500µL de medio completo.

Los DRGs en cada caso se suspendieron repetidamente y se condujeron por medio de una jeringa a través de cánulas No. 1, No. 12 y No. 16 y se transfirieron a microtubos Falcon de 50mL y cada tubo se llenó hasta 15 mL con medio completo. El contenido de cada microtubos Falcon en cada caso se filtró a través de un inserto de filtro Falcon de 70 µm y se centrifugó por 10 minutos a 1200 revoluciones y a temperatura ambiente. El pelet resultante en cada caso se re-suspendió en 250 µL de medio completo y se determinó el contenido celular.

El número de células en la suspensión se ajustó a 3×10^5 por mL y se colocó en cada caso una porción de 150 µL en un poso de la placa de cultivo celular que había sido recubierta como se describió anteriormente. Las placas fueron colocadas en un incubador a 37°C, 5% en volumen de CO₂ y 95% de humedad atmosférica relativa por dos a tres días.

Luego, las células fueron cargadas con 2 µM de Fluo-4 y 0.01% en volumen de Pluronic F127 (Sondas Moleculares Europe BV, Leiden, Países bajos) en solución amortiguadora de HBSS (solución amortiguadora salina de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) por 30 minutos a 37°C, se lavaron 3 veces con solución amortiguadora de HBSS y después de una incubación adicional de 15 minutos a temperatura ambiente, se empleó medición para Ca²⁺ en el ensayo de FLIPR. Aquí, la fluorescencia dependiente de Ca²⁺ se midió antes y después de la adición de las sustancias ($\lambda_{ex} = 488 \text{ nm}$ y $\lambda_{em} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación procede por la medición de la intensidad fluorescente más alta (FC, cuentas de fluorescencia) durante el tiempo.

Ensayo FLIPR:

El protocolo FLIPR comprende 2 adiciones de sustancia. Los compuestos a ser probados (10µM) primero se pipetearon sobre las células y el influjo de Ca²⁺ se

comparó con el control (capsaicina 10 μM). Esto proporciona el porcentaje de activación relativo a la señal de Ca^{2+} después de la adición de 10 μM de capsaicina (CP). Después de incubación por 5 minutos, se agregaron 100 nM de capsaicina y se determinó nuevamente el influjo de Ca^{2+} .

La des-sensibilización de los agonistas y antagonistas resulta en la supresión del influjo de Ca^{2+} . Se calculó el porcentaje de inhibición en comparación con la máxima inhibición alcanzable con 10 μM capsaicina.

El protocolo FLIPR también puede llevarse a cabo mediante el uso de los compuestos que van a ser probados en una concentración de 1 μM . En este caso la capsaicina también es empleada en una concentración de 1 μM y el cálculo se encuentra basado en la inhibición máxima alcanzable con 1 μM de capsaicina.

Se realizaron determinaciones por triplicado ($n=3$) y estas se repitieron por lo menos en tres experimentos independientes ($N=4$).

Sobre la base del desplazamiento del porcentaje por las diferentes concentraciones de los compuestos que van a ser probados de la fórmula general I, se calcularon las concentraciones de IC_{50} las cuales brindan cerca del 50% de desplazamiento de capsaicina. Se obtuvieron los valores de K_i para las sustancias probadas mediante la conversión empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (Chen, Prusoff, Biochem, Pharmacopocia. 22, 3099-3108, 1973).

II Investigaciones funcionales sobre el receptor vanilloide (VR1)

La acción agonistas o antagonista de las sustancias que van a ser investigadas sobre el receptor vanilloide (VR1) también puede ser determinada con el siguiente ensayo. De acuerdo con esta prueba, el influjo de Ca^{2+} a través del canal se cuantifica con la asistencia de una tinta sensible a Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Sondas moleculares Europe BV, Leiden, Países bajos) en un lector de placa de imagen fluorescente (FLIPR, Dispositivos moleculares, Sunnyvale, Estados Unidos de América).

Método:

Células de ovario de hámster chino (células CHO K1, Colección Europea de cultivos celulares (ECACC), Gran Bretaña). Se transfectan establemente con el gen VR1. Para investigaciones funcionales, estas células son colocadas sobre placas de 96 posos negros revestidos con poli-D-lisina con el fondo claro (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) a una densidad de 25,000 células por poso. Las células son encubadas durante toda la noche a 37°C y 5% de CO_2 en un

medio de cultivo (Mezcla de Nutrientes de Ham F12, 10% en volumen FCS (suero fetal de becerro), 18 µg/ml de L-prolina. Al siguiente día, las células fueron incubadas con Fluo-4 2µM, Pluronic F127 0.01 % en volumen, Sondas Moleculares en HBSS (solución salina amortiguadora de Hank), Gibco Invitrogen GmbH, Alemania) por 30 minutos a 37°C. Las placas luego son lavadas tres veces con solución amortiguadora de HBSS y después de 15 minutos a temperatura ambiente, se empleó medición para Ca^{2+} en el ensayo de FLIPR. Aquí, la fluorescencia dependiente de Ca^{2+} se midió antes y después de la adición de las sustancias a ser investigadas (longitud de onda $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación procede por la medición de la intensidad fluorescente más alta (FC, cuentas de fluorescencia) durante el tiempo.

Ensayo FLIPR:

El protocolo FLIPR comprende 2 adiciones de sustancia. Las sustancias a ser probadas (10µM) primero se pipetearon sobre las células y el influjo de Ca^{2+} se comparó con el control (capsaicina 10 µM) (% de activación relativo a la señal de Ca^{2+} después de la adición de 10µM de capsaicina). Después de incubación por 5 minutos, se agregaron 100 nM de capsaicina y se determinó nuevamente el influjo de Ca^{2+} .

La des-sensibilización de los agonistas y antagonistas resulta en la supresión del influjo de Ca^{2+} . Se calculó el porcentaje de inhibición en comparación con la máxima inhibición alcanzable con 10µM capsaicina.

El protocolo FLIPR también puede llevarse a cabo mediante el uso de los compuestos que van a ser probados en una concentración de 1µM. En este caso la capsaicina también es empleada en una concentración de 1 µM y el cálculo se encuentra basado en la inhibición máxima alcanzable con 1µM de capsaicina.

Sobre la base del desplazamiento del porcentaje por las diferentes concentraciones de los compuestos que van a ser probados de la fórmula general I, se calcularon las concentraciones de IC_{50} las cuales brindan cerca del 50% de desplazamiento de capsaicina. Se obtuvieron los valores de K_i para las sustancias probadas mediante la conversión empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (Chen, Prusoff, Biochem, Pharmacopoeia. 22, 3099-3108, 1973).

Datos Farmacológicos

La afinidad de los compuestos **A** y **B** por el receptor vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1) se determinó como se describió anteriormente (métodos farmacológicos I ó II) y se encontraron los siguientes resultados:

Compuesto	K _i (rata)	K _i (humano)
<u>A</u>	19.1 nM	44.5 nM
<u>B</u>	>1000 nM	>1000 nM

El compuesto A de acuerdo con la presente invención muestra una excelente afinidad por el receptor vanilloide 1 (K_i (rata) = 19.1 y K_i (humano) = 44.5). La afinidad por el receptor VR1 del compuesto B de acuerdo con la técnica anterior es de por lo menos veinte veces menos pronunciada lo cual es una diferencia significativa.

En consecuencia, el ejemplo comparativo muestra que los compuestos de la presente solicitud tienen afinidad excelente para el receptor VR1, en tanto que los respectivos compuestos del arte previo, únicamente muestran una afinidad regular.

Los compuestos de la presente invención se distinguen de los compuestos de la técnica anterior en que tienen una característica de un átomo de carbono quiral al cual los sustituyentes R⁵ y R⁶ se encuentran unidos, mientras que en los respectivos compuestos del arte previo, dicho átomo de carbono es un carbono simétrico con dos átomos de hidrógeno.

Así las cosas, podría pensarse que los compuestos de la invención en estudio pudieran ser fácilmente derivados de los compuestos de la técnica anterior por un reemplazo formal de al menos un átomo de hidrógeno con alquilo, halógeno, hidroxilo y similares. No obstante, aunque este reemplazo formal pareciera ser únicamente una variación estructural menor del núcleo central, esto lleva a un incremento significativo de la actividad farmacológica.

En consecuencia, dicha modificación estructural permite preparar compuestos que muestran una actividad mejorada, esto es, una alta afinidad por el receptor VR1, lo cual es marcadamente superior a la actividad de los compuestos de la técnica anterior. En particular, el reemplazo de hidrógeno por un metilo, transforma el compuesto B en un compuesto que tiene una afinidad por el receptor VR1 que es al menos veinte veces más pronunciada.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención muestran un efecto mejorado de manera significativa que no habría podido ser esperado a partir de las enseñanzas de la técnica anterior. En ese orden de ideas, resumiendo, la solicitud en estudio a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio no solo es novedosa sino que también tiene altura inventiva.

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, rogamos 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).

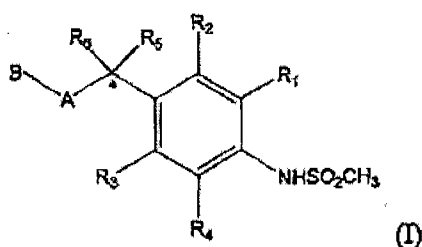
En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



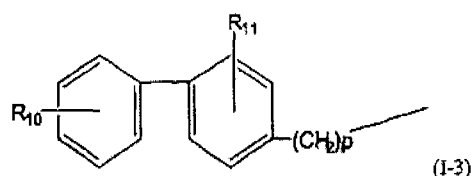
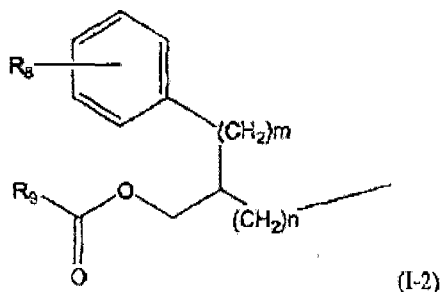
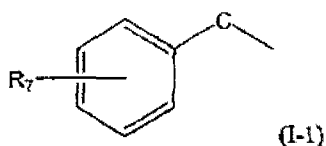
5 en la que,

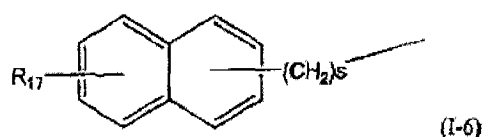
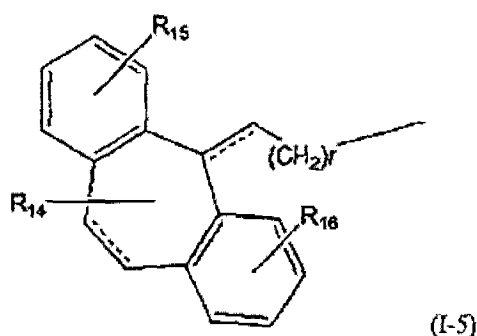
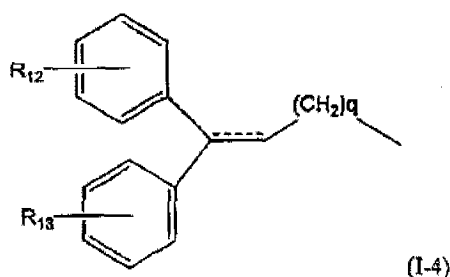
A es CONH, NHCO, NHC(=O)NH;

10 R_1 a R_4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidine, morfolina o piperazina;

15 R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido ó sustituido con un sustituyente seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

20 B es un grupo seleccionado de

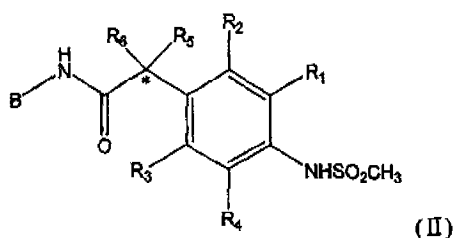




en los que R_7 a R_{17} son independientemente seleccionados de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I y grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido o sustituido con un sustituyente de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, C es un grupo seleccionado de grupo alquilo, alquenilo y alquinilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono que puede incluir un heteroátomo, m, n, p, q, r y s es un entero de 0 a 3;

un asterisco (*) y (-----) indican un átomo de carbono quiral, y cadena de doble enlace o enlace sencillo respectivamente.

2. Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (II), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en la que,

R_1 a R_4 es independientemente al menos uno seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina;

R₅ y R₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R₅ y R₆ no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

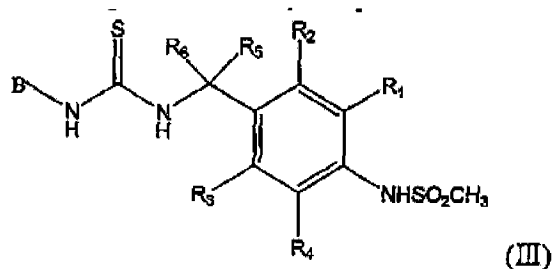
N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-51, KMJ-372), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-52, KMJ-470), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-53, SH-173), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-yodo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-54, SH-168), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3,5-difluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-55, SH-285), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-ciano-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-56, SH-219), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-*terc*-butoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-57, KMJ-806), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-carboxil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-58, KMJ-788), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxicarbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-59, KMJ-838), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(bencilamino)carbonil-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-60, KMJ-836), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperidino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-61, YS-65), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-morfolino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-62, YS-49), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-(N-Boc)piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-63, YS-76), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-piperazino-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-64, YS-79), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-65, CHK-717), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-66, KMJ-708), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[2-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (1-67, KMJ-698), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-7, KMJ-750), N-(4-cloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-8, YS-85), N-(3,4-dicloro)-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (2-9, YS-97), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-5, SU-834), N-(4-*terc*-butilbencil)-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (3-6,

SU-824), N-(4-clorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-1, SH-291), N-(4-clorobencil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-2, SH-290), N-(4-clorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-3, SH-335), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-4, SH-94), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-5, SH-286), N-(3,4-diclorobencil)-2-[3-bromo-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-6, SH-337), N-(4-metilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-7, SH-351), N-(4-isopropilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-8, KMJ-928), N-(4-metoxibencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-9, SH-353), N-(4-trifluorometilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-10, SH-93), N-(4-fenilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-11, KMJ-498), N-(1-naftilmetil)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-12, SH-92), N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-13, SH-112), N-[2-(4-*terc*-butilfenil)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-14, KMJ-374), N-[3-(3, 4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-15, SU-770), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-16, SU-774), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-17, SU-776), N-[3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-18, KMJ-686), N-[3-(4-clorofenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-19, KMJ-518), N-[3-(4-clorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-20, KMJ-732), N-benciloxi-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-21, SH-109), N-(benzhidril)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-22, SH-130), N-(2,2-difeniletil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-23, SH-116), N-(3,3-difenilpropil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-24, KMJ-378), N-(3,3-difenil-2-propenil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-25, KMJ-724), N-[3,3-di(4-metilfenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-26, KMJ-908), N-[3,3-di(4-fluorofenil)-2-propenil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-27, SH-135), N-[2-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)etil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (4-28, SH-199), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-1, CHK-512), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-2, CHK-514), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-3, SU-542), 2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]propionamida (5-4, SU-564), N-[2-(3,4-

dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida
(5-5, CHK-479), N-[2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-metoxi-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-6, CHK-499), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-
pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-7, KNJ-472), N-
5 [2-(4-*terc*-butilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-cloro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (5-8, KMJ-690), N-[(1R)-1-bencil-2-
(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-1, SU-730),
N-[(1S)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-2, SU-634), N-[(1S)-1-bencil-2-
10 (pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-3, SU-636),
N-[(1R)-1-bencil-2-(pivaloxi)etil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-4, SU-728), N-[(2R)-2-bencil-3-
(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-5, SU-
826), N-[(2S)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-
15 (metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-6, SU-830), N-[(2S)-2-bencil-3-
(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-7, SU-
838), N-[(2R)-2-bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-8, SU-818), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-
(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-9, MK-
20 271), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-fluoro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-10, MK-272), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-
3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-11,
MK-450), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2R)-2-[3-fluoro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-12, MK-452), N-[(2R)-2-(4-*terc*-butil)bencil-
25 3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-13, MK-
453), N-[(2S)-2-(4-*terc*-butil)bencil-3-(pivaloxi)propil]-(2S)-2-[3-cloro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]propionamida (6-14, MK-451), ácido 2-[3-fluoro-4-
(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (7-4, CHK-624), ácido 2-[4-
(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-11), ácido 2-[3-metoxi-4-
30 (metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropiónico (8-12), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-
pivaloxipropil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-1, CHK, 520), N-
[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-
metilpropionamida (9-2, CHK-543), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-2-[3-
metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-3, CHK-493), N-[3-(3,4-
35 dimetilfenil)propil]-2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-4, CHK-
591), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-
metilpropionamida (9-5, CHK-656), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-2-[3-metoxi-4-
(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-6, CHK-600), N-(4-*terc*-butilbencil)-
2-[4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-7, CHK-715), N-(4-*terc*-

butilbencil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-8, CHK-655), N-(4-*terc*-butilbencil)-2-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]-2-metilpropionamida (9-9), ácido 1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (10-5), ácido 1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-7, CHK-530), ácido 1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxílico (11-8), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-1, CHK-533), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-2, CHK-538), N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-pivaloxipropil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-3, CHK-541), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-4, CHK-590), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-5), N-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-6, CHK-632), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-7, CHK-719), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-8, CHK-659), N-(4-*terc*-butilbencil)-1-[3-metoxi-4-(metilsulfonilamino)fenil]ciclopropanocarboxiamida (12-9, CHK-718).

4. Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (III), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en la que,

R₁ a R₄ es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina siempre que no sean todos de R₁ a R₄ simultáneamente átomos de hidrógeno;

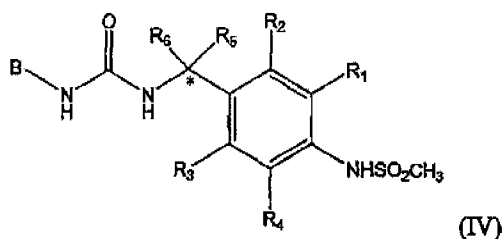
R₅ y R₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo

387
30
32

cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido ó sustituido con un sustituyente seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R₅ y R₆ no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;
B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

5. Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (IV), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:



en la que,

R₁ a R₄ es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina;

R₅ y R₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido ó sustituido con un sustituyente seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R₅ y R₆ no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

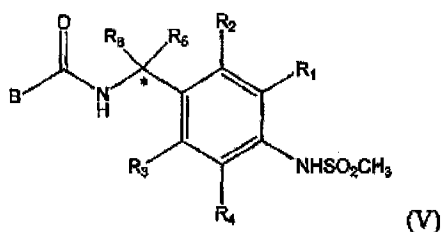
la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

6. Compuesto según la reivindicación 5 en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-1, MK-82),
N-(4-*terc*-butilbencil)-N'-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}urea (23-2, MK-205).

7. Compuesto según la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula general (V), sal farmacéuticamente aceptable o isómero del mismo:

21



en la que,

R_1 a R_4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina;

R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos, siempre que R_5 y R_6 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno;

B es un grupo seleccionado del grupo (I-1) a (I-6) definido en la fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1;

la marca de asterisco * indica un átomo de carbono quiral.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en;

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)acetamida (24-1, KMJ-586),

N-1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)propanamida (24-2, KMJ-552),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-propenamida (24-3, KMJ-570),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)propanamida (24-4, CHK-602),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)-2-propenamida (24-5, CHK-651),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-propanamida (24-6, KMJ-534),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(4-clorofenil)-2-propenamida (24-7, KMJ-558),

N-{1-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]etil}-3-(3,4-dimetilfenil)butanamida (24-8, CHK-647).

- 5 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 7, en el que R₁ a R₄ son independientemente seleccionados de hidrógeno, átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo ciano, grupo nitro, alquilamina inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, ácido carboxílico, ácido hidroxámico, grupo éster alquílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilamida que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilamida, anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionado de piperidina, morfolina o piperazina.
- 10 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 7, en el que R₅ y R₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo cicloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y grupo fenilo o bencilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br ó I, grupo amina y grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos.
- 15 11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula general (I) según se expone en la reivindicación 1 como principio activo en cantidad eficaz para un antagonista de receptor vanilloide junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/16319 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 335/16,
A61K 31/222

3-1201, Daerim Apt., Sadang-dong, Dongjak-ku, Seoul
156-775 (KR). YI, Jung, Bum [KR/KR]; 113-205,
SuwonHaniltown Apt., 881, Jowon-dong, Jangan-ku,
Suwon-si, Kyunggi-do 440-850 (KR).

(21) International Application Number: PCT/KR01/01408

(22) International Filing Date: 20 August 2001 (20.08.2001)

(74) Agent: SUH, Jong, Wan; 7th.FL., New-Seoul Bldg.,
828-8, Yeoksam-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-080 (KR).

(25) Filing Language: Korean

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2000/48385 21 August 2000 (21.08.2000) KR

(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,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): PACIFIC
CORPORATION [KR/KR]; 181, Hankang-ro 2 ka,
Yongsan-ku, Seoul 140-777 (KR).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SUH, Young,
Ger [KR/KR]; 1223-602, Hanyang Apt., Sanbon-dong,
Gunpo-si, Kyunggi-do 435-040 (KR). OH, Uh, Taek
[KR/KR]; 615-102, Eulji Apt., Sanbon-dong, Gunpo-si,
Kyunggi-do 435-040 (KR). KIM, Hee, Doo [KR/KR];
601-601, Mokdong Apt., Mok 6-dong, Yangchon-ku, Seoul
158-056 (KR). LEE, Jee, Woo [KR/KR]; 27-901, Misung
Apt., 406, Apgujung-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-110
(KR). PARK, Hyeung, Geun [KR/KR]; 206-1103,
Doosan Apt., 1708-1, Bongchon-bondong, Kwanak-ku,
Seoul 151-782 (KR). PARK, Young, Ho [KR/KR];

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL THIIOUREA COMPOUNDS AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(57) Abstract: The present invention relates to thiourea compounds and the pharmaceutical compositions containing the same, and particularly, to novel thiourea compounds as an antagonist against vanilloid receptor (VR) and the pharmaceutical compositions thereof. As diseases associated with the activity of vanilloid receptor, pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, ferveescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease and inflammatory diseases can be enumerated. The present invention provides a pharmaceutical composition for prevention or treatment of these diseases.

WO 02/16319 A1

39/1

Novel thiourea compounds and the pharmaceutical compositions containing the same

Technical Field

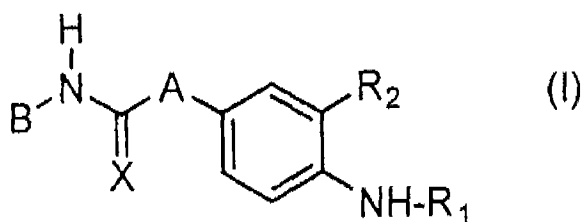
5 The present invention relates to thiourea compounds and the pharmaceutical compositions containing the same, and particularly, to thiourea compounds with superior efficacy as an antagonist against vanilloid receptor (VR) and the pharmaceutical compositions thereof.

10 Background Art

As diseases associated with the activity of vanilloid receptor, pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, post-operative pain, migraine, arthralgia, neuropathies, nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, a respiratory disorder
15 such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, fervescence, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease and inflammatory diseases can be enumerated. The present invention provides pharmaceutical compositions for prevention or treatment of these diseases.

CLAIMS

1. A compound of formula I:



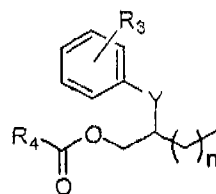
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein,

X represents a sulfur atom or an oxygen atom;

R₁ represents a lower alkyl sulfonyl group having 1 to 5 carbon atoms, an aryl
10 sulfonyl group or a lower alkyl carbonyl group having 1 to 5 carbon atoms, which may
be unsubstituted or substituted with halogen atom;

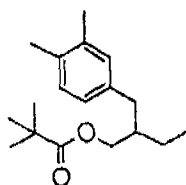
R₂ represents a hydrogen atom, a methoxy group or a halogen;



when A is -NHCH₂-, B represents

(wherein, n is 0 or

1), or when A is -CH₂-, B represents 4-t-butylbenzyl, 3,4-dimethylphenylethyl,



or an oleyl group;

Y represents -CH₂- or -CH₂CH₂-;

5 R₃ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group having 1 to 5 carbon atoms; and

R₄ represents a lower alkyl group having 1 to 5 carbon atoms or phenyl group.

2. A pharmaceutical composition comprising the compound of formula I
10 according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient together with a pharmaceutically acceptable carrier.

3. The pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	06-010044
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	9

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional	PCT/KR2004/001641		
Fecha de Presentación Internal.	Julio 02 de 2004		

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: 56 a 175 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 176 a 187
Folios: 381 a 389 | como se radicó inicialmente
modificadas |
| 1.3. | Prioridad: | KR 10-2003-0044552 del 02 de Julio de 2003 | |
| 1.4. | Respuesta del solicitante: | A Primer Art. 45 | Folios: 367 a 389 |

2. Objeto de la invención

Titulo:

"ANALOGOS DE 4-(METILSULFONILAMINO)FENIL Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS". Modificado folio 368

El problema planteado en la presente solicitud es proveer análogos novedosos de 4-(metilsulfonilamino)fenil como potentes antagonistas del receptor vanilloide, y que sean útiles como analgésicos.

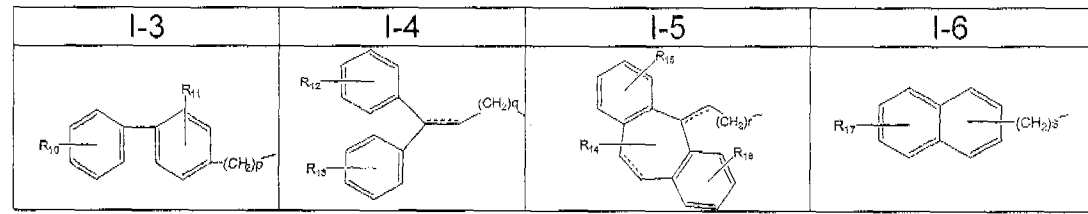
Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula general (I) y sus composiciones farmacéuticas.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/18, A61K 31/136, A61K 31/17, A61K 31/216 y A61K 31/03

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1; desea proteger un compuesto de fórmula (I) en el cual B esta definido como:



En el capítulo descriptivo no se encuentran soportados de manera suficiente, ejemplos en los que se encuentren representados estos radicales. Realizar el ajuste pertinente.

- La Reivindicación 4; según se observa en esta reivindicación (folios 386-387) no se hizo la restricción anunciada en (folio 367), en donde se excluye de la solicitud todos los compuestos con función tiourea. La misma no se acepta.
- Las Reivindicaciones 9 y 10; desean proteger compuestos que incluyen los que presentan en su estructura la función tiourea; hacer la aclaración pertinente.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso que señale el alcance de su invención.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Julio 02 de 2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultó las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud;

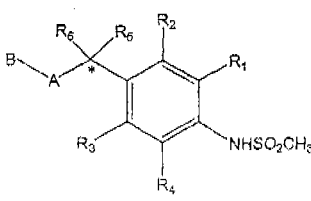
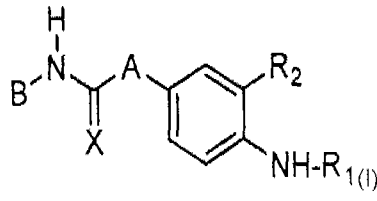
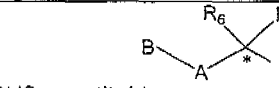
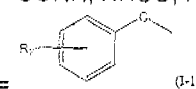
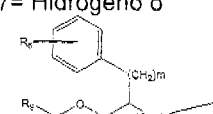
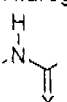
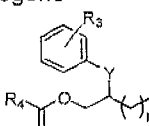
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO 02/16319	NOVEL THIOUREA DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME	Febrero 28 de 2002

D2, se refiere a compuestos nuevos derivados de tiourea, con eficacia superior como antagonistas del receptor vanilloide, presentando actividad analgésica.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-010044	D2 = WO 02/16319
Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde:	Compuesto de fórmula (I):  Donde:
R1= Hidrógeno, F, Cl, Br, I, alcoxilo	R2= Hidrógeno, halo, metoxi (Pág. 49, línea 12)
R2= Hidrógeno	Hidrógeno
R3= Hidrógeno	Hidrógeno
R4= Hidrógeno	Hidrógeno
Oxígeno	X= Oxígeno (Pág. 49, línea 8)
 -CH2-, sustituido con: R5= Hidrógeno R6= Alquilo C1-6 A= CONH, NHCO, NHC(=O)NH B=  (I-1) C= Alquilo C1-5 R7= Hidrógeno ó  (I-2) B= m y n= 1 CH2 R8= Hidrógeno, alquilo C1-6 R9= Alquilo C1-6	 A= -NH2CH2- ó -CH2- (Pág. 50, línea 1) Hidrogeno Hidrogeno  X, siendo X= Oxígeno (Pág. 49, línea 8) B= -4-terbutilbencil, cuando A= -CH2- (Pág. 50, línea 3) Hidrogeno  B=  (Pág. 50, línea 1) Cuando A= -NH2CH2- (Pág. 50, línea 1) Y= CH2 (Pág. 50, línea 4) R3= Hidrógeno, alquilo c1-5 (Pág. 50, líneas 5-6) R4= Alquilo C1-5 (Pág. 50, línea 7)

El estado de la técnica más cercano es D2, ya que divulga compuestos derivados de tiourea, con eficacia superior como antagonistas del receptor vanilloide; presentando actividad analgésica (Pág. 1, líneas 5-9 y 16-17).

La solicitud se diferencia de D2, en la presencia de un carbono quiral, al cual están unidos dos sustituyentes: R5 o R6 (hidrógeno o alquilo), mientras que en D2 existe es un carbono simétrico con dos átomos de Hidrógeno.

Efecto Técnico: No hay evidencia de una ventaja técnica, por la presencia de un carbono quiral, al cual están unidos dos sustituyentes: R5 o R6 (hidrógeno o alquilo); por tal razón los compuestos de la solicitud son alternativos a los compuestos de D2.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos alternativos, siendo estos análogos novedosos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo y que se usen como potentes antagonistas del receptor vanilloide, y siendo útiles como analgésicos.

Por tal razón, para un experto en la materia que conoce los compuestos de D2, era obvio la presencia de un carbono quiral, al cual están unidos los dos sustituyentes: R5 o R6 (cuando ambos no son hidrógeno, ya que se necesita que el carbono quiral esta enlazado con cuatro elementos diferentes, para que exista), como se observa en los compuestos de fórmula (I) reivindicados. Por tanto los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas no tienen Nivel Inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En folio 367, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 2381, así:

(1) Hace referencia a las objeciones del examinador, y realiza modificaciones con respecto a:

- Realiza modificaciones al nuevo capítulo reivindicatorio, pero no elimina las reivindicaciones 4, 9 y 10 (actuales), las cuales corresponden a las restricciones realizadas en folio 367 punto (1.2). Se sugiere al solicitante realizar los cambios pertinentes. Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 381-389)
- Se Realiza cambio de título (folio 368), punto (1.8). Se acepta el cambio.

Novedad: Al respecto, dice el solicitante:

(2) Folios 369 a 373, que: El señor examinador argumenta que el documento D1 (WO 02/16318), ya divulgaba el compuesto 1-(4-t-butylbenzyl-3-(1-(4-methanensulfonylphenyl)ethyl)tiourea.... En el nuevo capítulo reivindicatorio, los compuestos en donde el compuesto tiourea estaba presente fueron excluidos del alcance la invención.

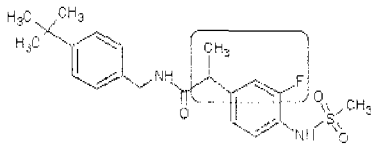
SIC: Es cierto D1 divulgaba el compuesto 1-(4-t-butylbenzyl-3-(1-(4-methanensulfonylphenyl)ethyl)tiourea (folio 362); pero con base en el último capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, frente a D1 los compuestos de la invención son nuevos, ya que fueron eliminados del mismo, los compuestos en donde la tiourea estaba presente.

Nivel Inventivo:

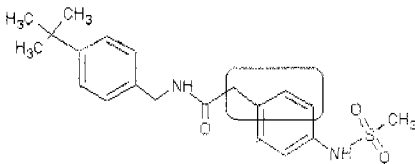
(3) Folios 373 y 380: el solicitante plantea un nivel inventivo, y realiza un ejemplo comparativo entre el:

- Compuesto A de la solicitud (KMJ-372), (folio 169) y
- Compuesto B, derivado de la fórmula general (I) de D1 (WO 02/16318)

En donde las diferencias son un metilo y un flúor que presenta el compuesto A de la solicitud en estudio:



Mientras que el compuesto B de D1, no los presenta:



Sin embargo y de acuerdo con el análisis de nivel inventivo del presente concepto se encuentra que el estado de la técnica más cercano es D2 (WO 02/16319), puesto que la única diferencia radica solamente en la presencia de un carbono quiral, al cual están unidos dos sustituyentes: R5 o R6 (hidrógeno o alquilo), mientras que en D2 existe es un carbono simétrico con dos átomos de Hidrógeno (Ver tabla comparativa); por lo tanto la comparación realizada por el solicitante no es la adecuada, puesto que no se esta realizando con un compuesto del estado de la técnica más cercano.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 02/16319	1 a 11	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 26 Nov 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3692	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---