

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

209
204

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-117701-00003-0000

Fecha: 2010-05-14 16:54:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR HISTAMINA-3".-Clase A61K 31/435.-Expediente número 06-117.701.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Febrero de 2010.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 589 bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primera instancia, el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado por considerar que incluye términos muy generales como "alquilo inferior", que no permiten delimitar de manera adecuada el alcance de la invención.

Así mismo, el Señor Examinador asegura que los sustituyentes sobre la fórmula I brindarían "una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo con lo sustentado en la descripción".

Tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de manera que este revele de forma clara los derivados de naftalina objeto de la presente invención de acuerdo con las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud en estudio.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que dichas modificaciones no constituyen de manera alguna una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo la materia reclamada en concordancia con los ejemplos específicos considerados dentro de la

descripción, limitando de forma significativa el número de compuestos cobijados dentro del alcance de la reclamación.

De esta forma, a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio se ha reemplazado el término "*inferior*" por "*C₁-C₆*" según lo enseñado en las páginas 6 a 11 de la descripción de la solicitud en estudio, y lo ilustrado en los 188 ejemplos específicos de las páginas 58 a 104 de dicha descripción.

Así mismo, se ha eliminado la posibilidad de que R¹ corresponda a "*halogenalcóxi*", R² sea "*alquilsulfanilalquilo*", que cuando R¹ y R² forman un heterociclo junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos estén sustituidos por "*halogenalquilcarbonilamino*", y se ha eliminado la referencia a posibles sustituyentes sobre el grupo fenilo condensado a este heterociclo, de acuerdo con lo revelado en los mencionados 188 ejemplos específicos incluidos dentro de la descripción de la solicitud.

De manera similar, se han restringido los subíndices *n*, *p*, *q* y *s* para que correspondan solo a "0 ó 1", así como *t* se ha limitado únicamente a "1".

De otra parte, se han introducido los nombres específicos de los grupos a los que hacen referencia las expresiones "*heteroarilalquilo*", "*heteroarilo*", "*heterocicloalquilalquilo*" y "*heterociclilo*" según lo revelado en las páginas 9 a 11 de la descripción de la presente solicitud.

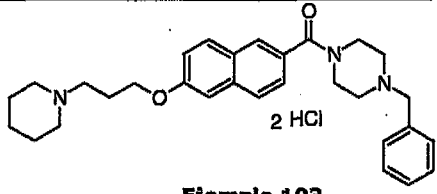
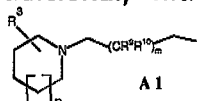
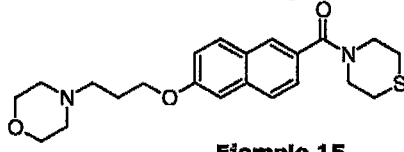
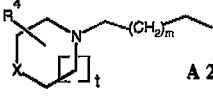
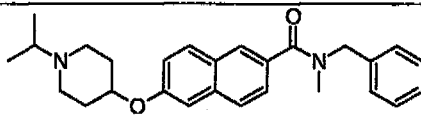
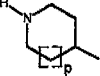
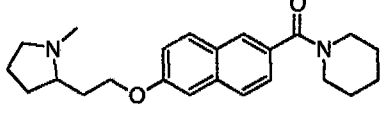
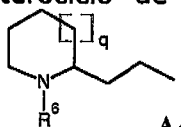
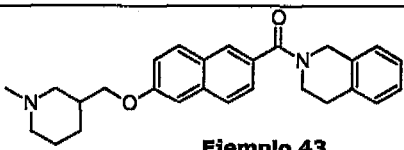
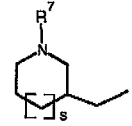
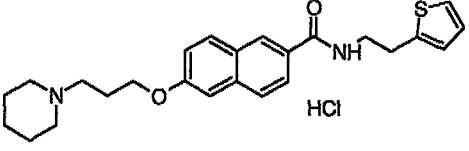
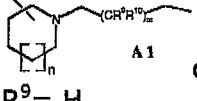
Adicionalmente, se han introducido los posibles grupos formados cuando se hace referencia a que "*forman un anillo heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros...*".

Como consecuencia de lo anterior, la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto es totalmente superada, toda vez que la introducción de los nombres específicos de estos grupos permite una inequívoca definición de la materia que está siendo reclamada.

Así mismo, me permito manifestar que es deseo del solicitante eliminar las reivindicaciones **30 a 32** actualmente presentadas.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **29** reivindicaciones, correspondientes a las reivindicaciones **1 a 29** actualmente en estudio, sobre las cuales se han realizado las modificaciones reseñadas anteriormente, siendo por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio totalmente claro al reclamar los derivados de naftalina objeto de la presente invención.

Ahora bien, con respecto a la afirmación realizada por el Señor Examinador con respecto a que la descripción de la solicitud en estudio no soporta sino algunos posibles significados se los sustituyentes **A**, **R¹** y **R²**, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que las modificaciones realizadas anteriormente hacen que el capítulo reivindicatorio refleje completamente los 188 mencionados ejemplos específicos que hacen parte de la descripción de la solicitud en estudio, y que una restricción mayor a dichos significados dejaría por fuera de la protección a alguno de estos ejemplos específicos, como me permito ilustrar a continuación:

Ejemplo	Sustituyentes
 Ejemplo 103	R¹ y R² = junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 6 miembros con un heteroátomo adicional, nitrógeno, sustituido bencilo, A=  A1 con m=1, n=1, R³= H, R¹⁰ y R⁹= H.
 Ejemplo 15	R¹ y R² = junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 6 miembros con un heteroátomo adicional, azufre, sin sustituir, A=  A2 con m=1, t =1, x= O, R⁴= H
 Ejemplo 46	R¹= alquilo C₁, R²= fenil alquilo C₁ no sustituido, A=  A3 con R⁵= alquilo C₃ y p=1.
 Ejemplo 28	R¹ y R² = junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 6 miembros sin sustituir, A=  A4 con R⁶= alquilo C₁, q =0.
 Ejemplo 43	R¹ y R² = junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 6 miembros, condensado con fenilo, A=  A5 con s=1, R⁷= alquilo C₁.
 Ejemplo 108	R¹= H, R² heteroaril alquilo C₂-tienilo, A=  A1 con m=1, n=1, R³=H, R¹⁰ y R⁹= H.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado cuenta con pleno sustento dentro de las realizaciones preferidas de la invención, siendo totalmente claro al reclamar los derivados de naftalina de la invención, y por lo tanto dicho capítulo

cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

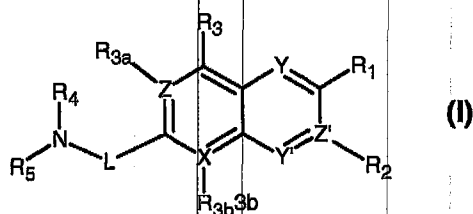
4. **NIVEL INVENTIVO.**

El Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a luz de las enseñanzas del documento **WO 2004043458 (D1)**.

Con respecto a este documento, el Señor Examinador asegura que "el técnico medio, motivado por sus enseñanzas, modificaría el sustituyente de la posición 2 del anillo de naftalina por un grupo heterocíclico y lograría obtener así de manera obvia los compuestos de la presente invención".

Sobre este particular, me permito señalar que dentro de las enseñanzas del citado documento D1 no existe ninguna indicación que llevara a la persona versada en la materia a seleccionar específicamente cierto tipo de compuestos dentro del gran número de posibilidades cubiertas por la fórmula general de D1 y modificar las moléculas así obtenidas de la forma particular que sería necesaria para obtener los derivados de naftalina que son objeto de la presente solicitud, como se muestra a continuación.

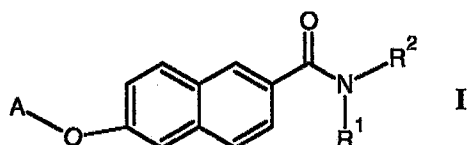
El citado documento D1 revela compuestos de la fórmula (I) útiles en el tratamiento de enfermedades que son prevenidas o aliviadas por los ligandos del receptor de histamina-3:



Donde Y y Y' se seleccionan independientemente de CH, CF y N; X, X', Z y Z' son independientemente C o N, R₁ y R₂ se seleccionan de halógeno, ciano y L₂R₆ o alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, tioalcoxi, donde L₂ es un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -[C(R₁₈)(R₁₉)]_q-, -O-[C(R₁₈)(R₁₉)]_q-, -NH- y -N(alquilo)-; R₆ se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo; R₃, R_{3a}, R_{3b} están ausentes o son hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi, L es -[C(R₁₆)(R₁₇)]_n-, -[C(R₁₆)(R₁₇)]_q-, O-, y R₄ y R₅ pueden formar con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático.

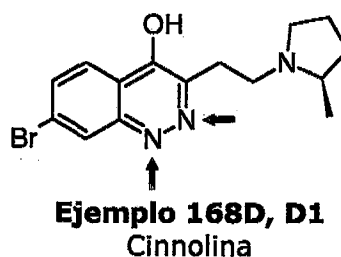
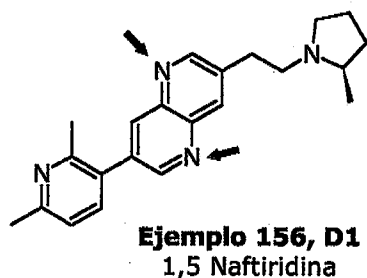
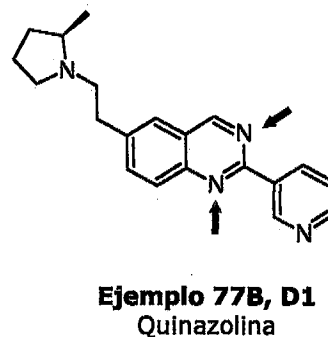
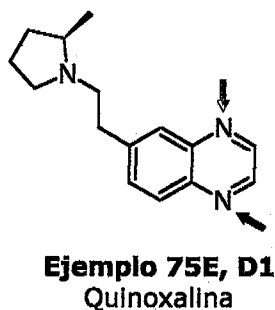
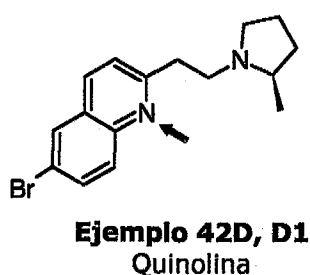
Por su parte, la solicitud en estudio se dirige únicamente en compuestos cuyo anillo central es un naftaleno, el cual siempre está sustituido en la posición 2 por una carboxamida sustituida y en la posición 6 por un oxígeno

que sirve de puente a un grupo alquil-heterocíclico A, los cuales son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de histamina-3.



En relación con lo anterior me permito resaltar que si bien dentro de la fórmula (I) de D1 los grupos X, Y, Y', Z y Z' pueden corresponder a C para obtener un anillo central de naftaleno como el que está presente en los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio, dicha fórmula (I) de D1 es muy amplia y comprende además un gran número de posibles anillos centrales como quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, naftiridina y cinnolina, con diferentes patrones de sustitución sobre cada uno de estos anillos.

De esta forma, si se tiene en consideración que dentro de los 194 ejemplos específicos revelados en las páginas 77 a 201 de D1 se incluyen un gran número de compuestos que poseen otros anillos centrales diferentes de naftaleno, la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para escoger específicamente este anillo central y no otro de los cobijados por el alcance de D1:

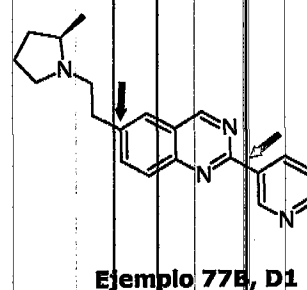
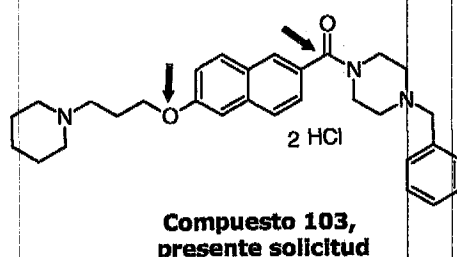


Sumado a lo anterior, los ensayos de actividad resumidos en la página 202 de D1 señalan únicamente de manera general los valores de K_i para los compuestos allí revelados, sin indicar específicamente que tipos de anillos centrales poseen mejor actividad, por lo que la persona versada en la materia no encontraría ninguna

motivación para seleccionar específicamente uno solo de los posibles anillos centrales de la molécula, buscando compuestos con alta afinidad por el receptor histamina-3.

Por otro lado, aún cuando dentro de las posibles equivalencias de los sustituyentes sobre la fórmula (I) de D1 se encuentra considerados grupos alcóxido, un gran número de los compuestos ejemplificados no poseen este grupo como sustituyente sobre el anillo, sino que el anillo se sustituye directamente por una cadena carbonada.

Contrario a esto, la posición 6 del naftaleno central de los compuestos de la invención siempre está unida a un átomo de oxígeno puente que separa el anillo de un grupo alquilo-heterocíclico.

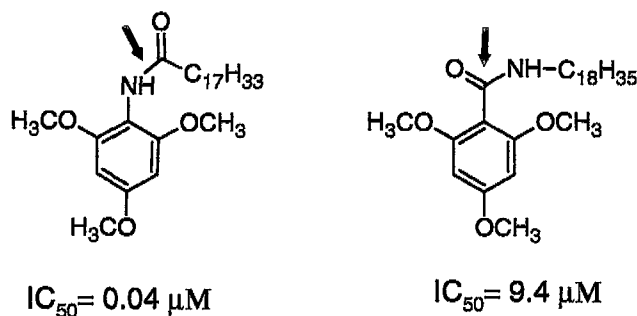


De esta forma, para que la persona versada en la materia obtuviera los derivados de naftalina objeto de la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de D1 no bastaría con que esta seleccionara específicamente un cierto tipo de anillo central (naftalina) con un patrón de sustitución particular (un átomo de oxígeno puente en la posición 6) dentro del alto número de posibilidades reveladas en D1, **sino que además debería modificar los compuestos resultantes para introducir un grupo carboxamida unido a la posición 2 del anillo, grupo que no está considerado dentro de los posibles significados de ninguno de los sustituyentes sobre la fórmula (I) de D1.**

En este sentido, me permito señalar que la persona versada en la materia estaría consciente del hecho que modificaciones estructurales menores pueden llegar a tener una influencia significativa en la actividad biológica de un compuesto, influencia que no es de ninguna manera predecible, toda vez que la interacción de un compuesto con su molécula biológica objetivo puede depender de muchos factores como fuerzas electrostática, interacciones dipolo-dipolo, fuerzas de van Der Waals y puentes de hidrógeno entre muchas otras. Por lo tanto, la introducción o remoción de grupos polares o de alta densidad electrónica o estérica pueden llegar a tener un efecto significativo sobre la actividad biológica de la molécula, efecto que será distinto dependiendo de la molécula biológica objetivo y de su particular mecanismo de interacción.

872
212

Para ilustrar este hecho, me permito referirme a compuestos evaluados como inhibidores de la enzima acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT)¹. Dentro de dichos compuestos, se ha observado que el sólo cambio del grupo amido por un grupo amida reversa (carboxamido), reduce 200 veces la actividad del compuesto:



En este sentido, me permito resaltar que la modificación estructural realizada en el caso anterior no supone la introducción o remoción de ningún grupo que pueda aportar una densidad electrónica o un efecto estérico a la molécula, sino la simple reorganización de los enlaces de la molécula.

Contrario a lo anterior, la modificación estructural que debería ser llevada a cabo sobre los compuestos de D1 para obtener aquellos que son objeto de la presente invención requeriría la introducción de un grupo polar que brindaría un ambiente electrónico diferente a la molécula resultante.

Como consecuencia de lo anterior, la persona versada en la materia no tendría ninguna certeza con respecto a que al seleccionar de D1 específicamente compuestos con un anillo central de naftaleno, con un oxígeno puente en la posición 6 y sustituirlos de forma particular en la posición 2 con una carboxamida se obtendrían moléculas con una alta actividad frente al receptor histamina-3, toda vez que el arte previo no brinda ninguna herramienta que le permitiera predecir el efecto que dicha modificación produciría sobre la actividad de los compuestos así obtenidos.

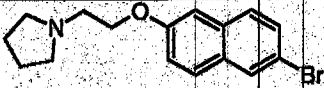
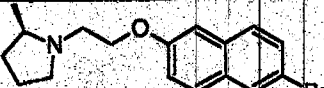
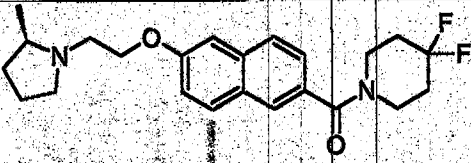
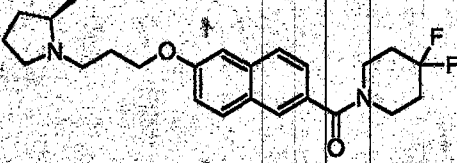
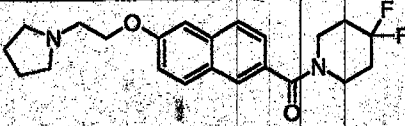
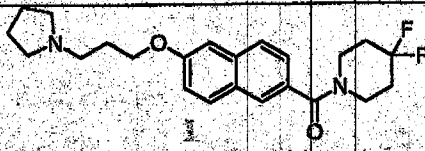
De esta forma, la obtención de los derivados de naftalina objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1 no sería de ninguna manera evidente, toda vez que para este fin la persona versada en la materia debería seleccionar sólo algunos del gran número de compuestos cobijados por el alcance de ese documento, de forma que el anillo central de la molécula sea un naftaleno sustituido en la posición 6 por un oxígeno puente, y modificar dichos compuestos para incluir en la posición 2 del anillo un grupo carboxamida sustituido, y el mencionado documento D1 no indica o sugiere la utilidad de esta selección y modificaciones particulares.

¹ Roark, W. H., et al. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1662-1668.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Sumado a todo lo anterior, me permito señalar que los compuestos de la presente invención si presentan una mayor actividad frente al receptor histamina-3 con respecto a sus análogos revelados en D1, como es evidente de la siguiente tabla (ensayos de unión con ^3H -(R)- α metilhistamina como los descritos en las páginas 50 a 51 de la descripción de la solicitud en estudio):

COMPUESTO	h H3R inhibición de unión K_i [nM]
 Compuesto A Ejemplo 37, D1	1345
 Compuesto B Ejemplo 40A, D1	1859
 Compuesto C Amida, m=0	391
 Compuesto D Amida, m=1	20
 Compuesto E Amida, m=0	332
 Compuesto F Amida, m=1	38

213

Como es evidente de la tabla anterior, **los compuestos de la invención que incluyen en la posición 2 del anillo un grupo carboxamido sustituido poseen al menos 4 veces más actividad que análogos revelados en D1 que en esta posición poseen un átomo de halógeno (Compuestos A y B de la tabla anterior, comparados con compuestos C y E).**

Adicionalmente, el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que la longitud de la cadena carbonada puente que se une a la posición 6 del anillo tiene igualmente una influencia importante sobre la actividad farmacológica de los compuestos de la invención. De esta forma, si dicha cadena corresponde a un puente etileno (como es ejemplificado en los compuestos de D1) la actividad es casi 10 veces menor que si dicho puente corresponde a un grupo propileno (ver compuestos D y F de la tabla anterior, en comparación con los compuestos C y E respectivamente), **y por lo tanto dicha actividad será casi 40 veces superior con respecto a los análogos cubiertos por el alcance de D1 (compuestos A y B de la tabla anterior).**

Tomando en consideración todo lo anterior, es claro que la persona versada en la materia partiendo de D1 no podría de ninguna manera predecir que compuestos específicamente con las características estructurales que poseen los reclamados por la solicitud en estudio tendrían una actividad mejorada frente al receptor histamina-3.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Para el caso que nos ocupa, los argumentos discutidos anteriormente han demostrado que no *"salta a la vista de manera clara y directa"* el seleccionar dentro de D1 un anillo central naftaleno, sustituido en la posición 6 por un grupo -O-A, y mucho menos modificar la molécula así resultante para que en la posición 2 de dicho anillo siempre exista un grupo carboxamida.

Así mismo, se ha establecido que tomando como base las enseñanzas de D1 dicha persona versada en la materia no tendría *"certeza clara y manifiesta"* de que los compuestos obtenidos gracias a dichas selección y modificación tendrían una actividad mejorada frente al receptor de histamina-3.

Como consecuencia de lo anterior, es evidente que la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

5. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio han hecho que este sea totalmente claro al reclamar los derivados de naftalina objeto de la presente solicitud, incluyendo sólo los significados de cada uno de los sustituyentes que cuentan con pleno sustento dentro de los ejemplos específicos revelados en la descripción.

Por su parte, los argumentos expuestos con respecto al documento D1, así como los datos de actividad presentados, establecieron de forma incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener de forma evidente los compuestos de la presente invención partiendo de las enseñanzas de D1, toda vez que dicho documento revela un gran número de compuestos con otras características estructurales, sin señalar cual de estas estructuras presenta una mejor actividad frente al receptor H3, ni sugerir las modificaciones necesarias para obtener dichos compuestos de la invención. Así mismo, se demostró de manera irrefutable que la mencionada persona versada en la materia no podría de ninguna manera predecir que los compuestos con específicamente las características estructurales presentes en la invención tendrían una actividad mejorada frente al receptor de histamina H3, por lo que es claro que la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **112 a 126** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **29** reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: *[Redacted]* identificada (o) con: *[Redacted]* y tarjeta profesional de abogado No. *[Redacted]* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

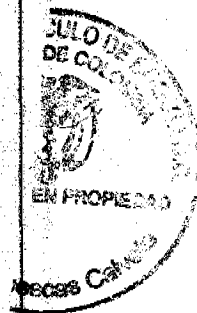
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.

11 MAYO 2010

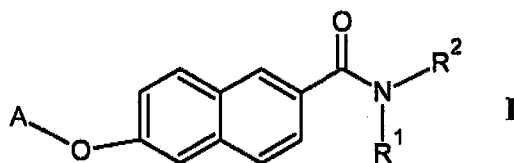
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo C₁-C₆,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, e

10 hidroxialquilo C₁-C₆,

fenilalquilo C₁-C₆, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido
con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo
constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, y
alcoxialquilo C₁-C₆;

15 R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo C₁-C₆,

cicloalquilo C₃-C₇,

cicloalquilalquilo C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆,

20 alcoxialquilo C₁-C₆,

dialquilaminoalquilo C₁-C₆,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno,
alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,

25 fenilalquilo C₁-C₆, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido
con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo
constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,

216
216

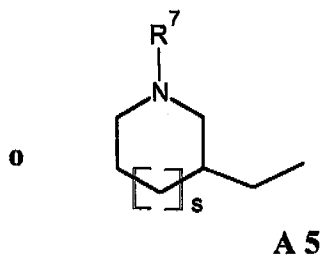
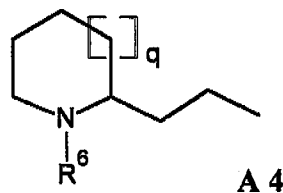
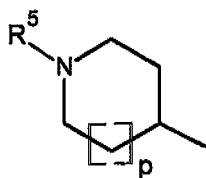
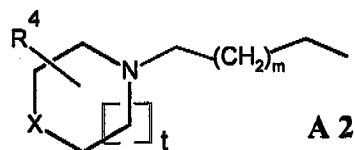
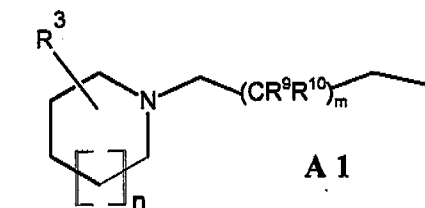
pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ o halógeno,

heteroarilalquilo C₁-C₆, donde heteroarilalquilo se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que
5 consiste de furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, y pirrolilo, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, y

heterociclilalquilo C₁-C₆, donde heterociclilalquilo se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo heterociclilo seleccionado del grupo que
10 consiste de piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, y tiomorfolinilo
15 donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆; o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros
20 que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, 2,5-dihidropirrolilo y 3,6-dihidro-2H-piridinilo, estando
25 dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, halogenalquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino C₁-C₆, carbamilo y alquilsulfonilo C₁-C₆, o estando condensado con un anillo de fenilo;

A se selecciona entre



en la que

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 0 ó 1;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

t es 1;

10 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

p es 0 ó 1;

R⁵ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

q es 0 ó 1;

15 R⁶ es alquilo C₁-C₆;

s es 0 ó 1;

R⁷ es alquilo C₁-C₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

218
218

alquilo C₁-C₆,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, o hidroxialquilo C₁-C₆, y fenilalquilo C₁-C₆ donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos
5 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆;

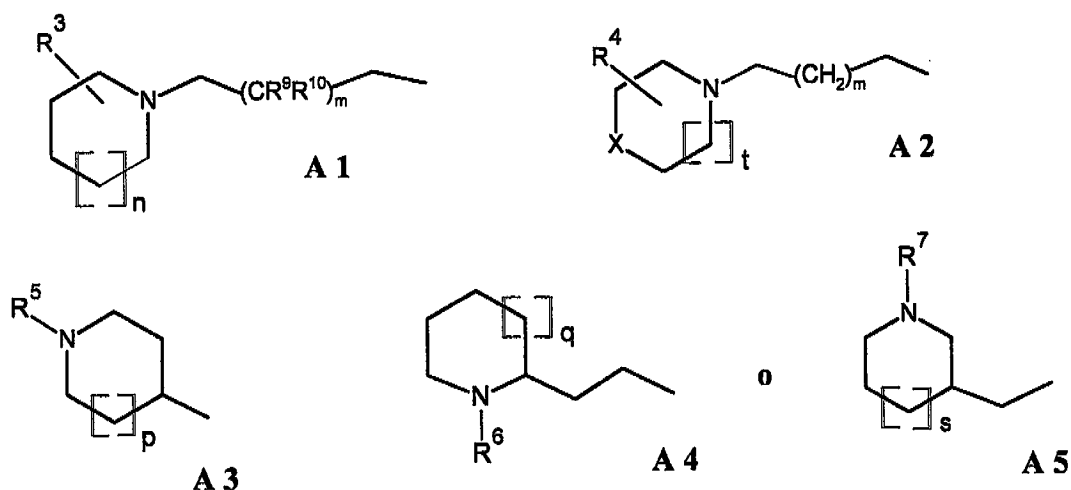
R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

alquilo C₁-C₆,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
10 independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆, y fenilalquilo C₁-C₆ donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆; o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
15 anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, estando dicho
20 anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo;

A se selecciona entre



en la que

- m es 0, 1 ó 2;
- n es 0, ó 1;
- 5 R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- t es 1;
- R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- X es O, S o $N-R^8$; siendo R^8 hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- p es 0 ó 1;
- 10 R^5 es alquilo C_1-C_6 ;
- q es 0 ó 1;
- R^6 es alquilo C_1-C_6 ;
- s es 0 ó 1;
- R^7 es alquilo C_1-C_6 ;
- 15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , o hidroxialquilo C_1-C_6 , y fenilalquilo C_1-C_6 donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos
- 20

grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆ y R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R¹ es fenilalquilo C₁-C₆ donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ o hidroxialquilo C₁-C₆.
- 10 5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 ó 4, en los que R² se selecciona entre el grupo constituido por
- hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆,
- 15 alcoxialquilo C₁-C₆, dialquilaminoalquilo C₁-C₆,
- fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,
- fenilalquilo C₁-C₆, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido
- 20 con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,
- pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ o halógeno,
- heteroarilalquilo C₁-C₆, donde heteroarilalquilo se refiere a grupos
- 25 alquilo C₁-C₆ en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, y pirrolilo, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, y

221
21

heterociclilalquilo C₁-C₆, donde heterociclilalquilo se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y tiomorfolinilo donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.

10

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 5, en los que R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

alquilo C₁-C₆,

15

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆,

fenilalquilo C₁-C₆, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆, y

20

pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ o halógeno.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo,

25

272
m

isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, 2,5-dihidropirrolilo y 3,6-dihidro-2H-piridinilo, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo

5 C₁-C₆, halógeno, halogenalquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino C₁-C₆, carbamoilo, y alquilsulfonilo C₁-C₆, o estando condensado con un anillo de fenilo.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 7, en

10 los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo constituido por piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, morfolina y azepano, estando dicho anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₆,

15 halógeno, halogenalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino C₁-C₆, carbamoilo y alquilsulfonilo C₁-C₆, o estando condensado con un anillo de fenilo.

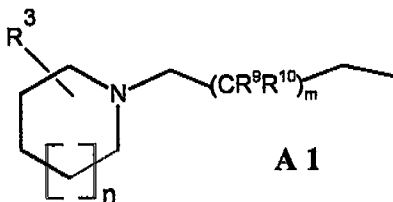
9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en

20 los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, dicho anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo,

25 isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo.

223
223

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 9, en los que A significa

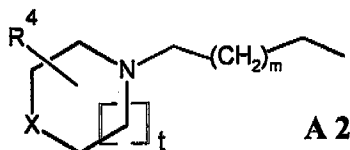


5 en la que m es 0, 1 ó 2; n es 0 ó 1; R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno.

10 12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 10 ó 11, en los que m es 1 y n es 1.

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



15

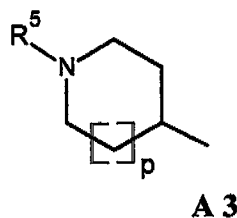
en la que m es 0, 1 ó 2; t es 1; R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en los que
20 t es 1 y X es O.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en los que m es 1.

224
224

16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 9, en los que A significa



en la que p es 0 ó 1 y R^5 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 .

5

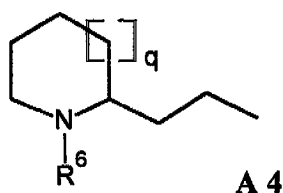
17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que R^5 es alquilo C_1-C_6 .

18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que p es 0.

10

19. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que p es 1.

20. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



en la que q es 0 ó 1; y R^6 es alquilo C_1-C_6 .

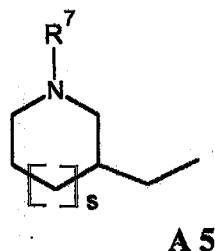
21. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en los que q es 0.

20

22. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en los que q es 1.

225
225

23. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



5 en la que s es 0 ó 1; y R⁷ es alquilo C₁-C₆.

24. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 23, en los que s es 1.

- 10 25. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo constituido por
- piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
 (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
 15 (4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,
 (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
 20 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,
 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 25 {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

- 226
220
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-
metanona,
(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-
5 metanona,
bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
10 carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-
15 metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-
2-carboxílico 1:1,
clorhidrato de bencil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
20 naftalen-2-carboxílico 1:1,
clorhidrato de azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona
1:1,
clorhidrato de etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
naftalen-2-carboxílico 1:1,
25 clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-
propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-
metanona 1:1,

207
227

clorhidrato de (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,

5 clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona 1:1,

[6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 26. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo constituido por

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-

15 metanona,

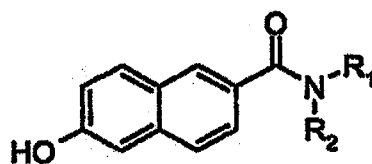
[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona, y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 27. Un procedimiento para la fabricación de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, comprendiendo dicho procedimiento

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la que R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1, con un

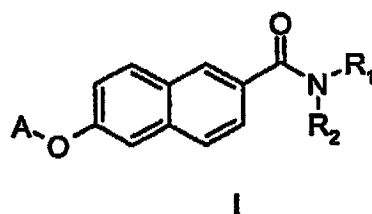
25 alcohol de fórmula III

HO-A III

278
718

en la que A es como se ha definido en la reivindicación 1,

en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de fórmula I

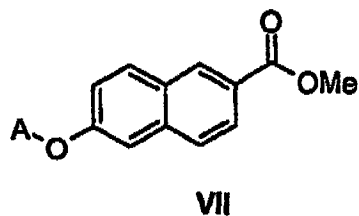


5 y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable,

o, como alternativa,

b) acoplar un compuesto de fórmula VII



10

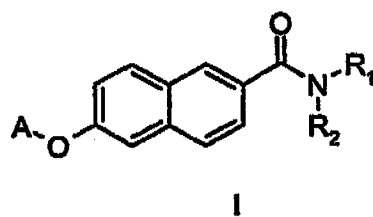
en la que A es como se ha definido en la reivindicación 1,

con una amina de fórmula V



en la que R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1, en

15 condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula I



y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

20

28. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 cuando se fabrican mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27.

- 5 29. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

229
229

230

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO

Radicación 06-117701
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Oficio
Folios 004

12583

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP2005/005594

Fecha de Presentación Internacional

24/05/2005

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

Descripción: Folios 60 a 170 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 215 a 229 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 EP 04102460.5 del 02/06/2004

Respuesta del solicitante: Folios 209 a 229

2. Objeto de la invención

Título: DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR HISTAMINA-3.

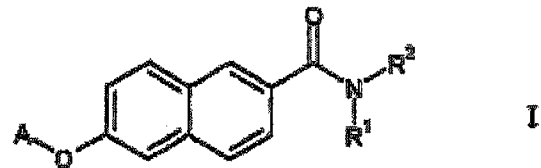
Objeto: El objeto de la solicitud consiste en nuevos compuestos derivados de naftalina de fórmula (I) como moduladores del receptor de histamina H3, sus procesos de síntesis y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos moduladores del receptor de histamina que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de estos receptores.

EXP 2006 117701

Para solucionar este problema técnico, la solicitud proporciona nuevos compuestos derivados naftalina de fórmula (I) su proceso de síntesis y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 26 y 28: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicación 27: Un proceso para sintetizar compuestos de fórmula general (I).

Reivindicación 29: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 217/03, A61K 31/435, A61P 3/04.

3. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D 486)

Los sustituyentes A, R¹ y R² de la fórmula (I) generan una gran diversidad de compuestos que no corresponden a la presente invención ya que de acuerdo a los esquemas de síntesis 1 y 2 indicados en la descripción (folios 102 a 108), no es posible obtener tal cantidad de compuestos como los que resultan de las combinaciones de tales sustituyentes.

Así, al verificar los compuestos que se pueden obtener mediante los procesos de síntesis descritos, solo están los compuestos donde A, R¹ y R² son:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
A	Alquil C ₁₋₄ -(piperidin, morfolin y pirrolidin) sustituidos (Grupo A1 donde n = 0, 1 y R ⁹ = R ¹⁰ = Hidrógeno) formando un grupo heterociclicualquiloxi
R ¹ y R ²	Forman un anillo de Bencil, piperazina, pirrolidina, isoquinolina, morfolina, tiomorfolina, piperidina

Por lo anterior, es evidente que la descripción no contiene la información suficiente para que un técnico medio versado en la materia obtenga tal diversidad de compuestos como los que se derivan la fórmula (I).

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En el capítulo reivindicatorio se encuentran expresiones como *heteroarilo*, *heteroarilalquilo*, *anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4,5, 6 o 7 miembros*. Estas expresiones son demasiado generales y no son concisas.

Los sustituyentes A, R¹ y R² de la fórmula (I) generan un gran número de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción. Se deben limitar los compuestos reclamados a aquellos que se puedan sintetizar de acuerdo a los procedimientos descritos y tengan la actividad biológica allí indicada.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta al requerimiento del oficio No 2235 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado y en resumen argumenta lo siguiente:

1. *Las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio han hecho que este sea totalmente claro y reflejan completamente los ejemplos que hacen parte de la descripción de la solicitud y una restricción mayor dejaría por fuera a algunos de los ejemplos específicos.*

Si bien el solicitante realizó una restricción de los significados de los sustituyentes de la fórmula general (I), es necesario que el solicitante realice una restricción más rigurosa ya que dichos sustituyentes siguen generando una gran cantidad de compuestos que no forman parte de la invención como se indicó detalladamente en el punto anterior.

Es importante resaltar, que si bien el solicitante tiene derecho a solicitar protección para una generalización de las modalidades preferidas y/o ejemplos, esta debe ser razonable y paralela con el objeto de la invención de forma tal que conformen un único concepto inventivo.

2. *Dentro de las enseñanzas del citado documento D1 no existe ninguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a obtener los derivados de naftalina de la presente invención los cuales siempre están sustituidos en la posición 2 por una carboxamida sustituida y en la posición 6 por un oxígeno que sirve de puente a un grupo alquil-heterociclo A, los cuales son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de histamina 3.*

La obtención de los compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de D1 no es de ninguna manera evidente ya que este documento no sugiere las modificaciones particulares del anillo central que lleven a los compuestos aquí reclamados.

Sumado a lo anterior, los compuestos de la invención presentan una mayor actividad frente al receptor de histamina 3 con respecto a sus análogos revelados en D1 (ver tabla en el folio 212), dicha actividad es superior en los compuestos de la presente invención.

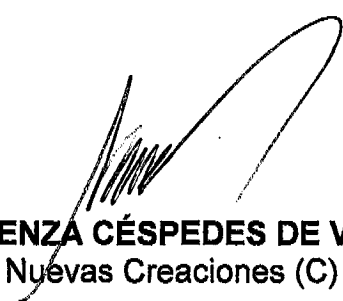
De acuerdo a los argumentos anteriores, es claro que la persona versada en la materia, partiendo de D1 no podría de ninguna manera predecir, que compuestos específicamente con las características estructurales que poseen los reclamados en la actual solicitud, tendrían una actividad mejorada frente al receptor de histamina 3.

Este despacho considera válidos los argumentos presentados por el solicitante que demuestran el cumplimiento del requisito de nivel inventivo de los compuestos de la presente invención con respecto al arte previo citado.

5. Conclusión

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 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
24 SET 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2942	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---