



No. 14-004193- -00009-0000

Fecha: 2015-11-06 17:02:23 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Lve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 32

Clarke, Modt & C

COLOMBIA

1
A

P-4082

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **14-004.193**
Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 24 de septiembre de 2015, de la sociedad GRÜNENTHAL GMBH, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7487** notificado por fijación en lista el 7 de julio de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 24 de septiembre de 2015, mediante el cual se solicitó una prórroga de 30 días para dar respuesta al referido oficio, 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, el cual consta de 6 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Como primera medida, se modificó la antigua reivindicación 1 con el fin de incluir las características técnicas descritas en la antigua reivindicación 11 y definir en forma más clara y específica el compuesto sustituido de fórmula general (I). Consecuentemente, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 3 a 5, 7 y 10.
 - 1.2 Asimismo, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 13 a 15.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y ajustado a las normas de patentabilidad en Colombia.

P-4082

1/32

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

2. Claridad de la solicitud

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Como primera medida, el solicitante desea indicar la modificación del título de la solicitud a *“DERIVADOS DE CARBOXAMIDA Y UREA QUE CONTIENEN PIRAZOL-2-IL ALQUILEN UREA”*.

Adicionalmente, se modificó la antigua reivindicación 1 con el fin de incluir las características técnicas descritas en la antigua reivindicación 11 y definir en forma más clara y específica los sustituyentes del compuesto de fórmula general (I). De manera consecuente con la modificación de la reivindicación 1, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 3 a 5, 7 y 10.

A este respecto, es deseo del solicitante indicar que la materia contenida en la reivindicación 1 se encuentra debidamente soportada por la información incluida en el capítulo descriptivo originalmente presentado. La restricción de los sustituyentes a los compuestos indicados por el examinador en el reporte técnico, corresponden a limitaciones específicas que restringen innecesariamente el alcance de la solicitud, dadas las características de patentabilidad de la reivindicación 1 como se encuentra ahora definida.

Por otra parte, se aclara que se han eliminado las antiguas reivindicaciones 13 a 15 por estar dirigidas a la protección de materia no patentable según la legislación colombiana de patentes.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 6 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud carecen de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO2010/127855 (D1) y WO2008/075064 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está *“comprendida”* en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Así, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

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).

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 la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en los documentos D1 y D2, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio

En este sentido, es deseo del solicitante indicar que las nuevas reivindicaciones 1 a 6 son novedosas a la luz del estado de la técnica citado por el examinador.

Los compuestos presentados en el nuevo capítulo reivindicatorio difieren de los documentos descritos en los documentos D1 y D2 al menos en la presencia del heterociclo de 6 miembros definido por T¹, U¹, V, U² y T², debido a la condición según la cual una, dos o tres de estas variables representan un átomo de nitrógeno.

Adicionalmente, ninguna de estas referencias menciona o sugiere proporcionar los compuestos que tienen una afinidad VR1. El capítulo descriptivo de la solicitud presenta datos farmacológicos que demuestran la superioridad técnica de los compuestos reclamados.

De esta forma, la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones no es solo novedosa sino que también tiene nivel inventivo a la luz del estado de la técnica citado.

Así, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 6 de la presente solicitud cumplen todos los lineamientos de patentabilidad, particularmente novedad y nivel inventivo a la luz de los lineamientos de la Decisión 486/00.

Adicional a lo anterior, es deseo del solicitante resaltar que, para la solicitud internacional PCT/EP2012/003135, la Oficina Europea de Patentes, como Administración Encargada de la Búsqueda Internacional, reconoció la novedad y el nivel inventivo de la materia contenida en la presente solicitud en Colombia. Particularmente, dicha Oficina indica que el problema de la invención fue proporcionar nuevos compuestos con afinidad al receptor VR1/TRPV1 para el tratamiento de, por ejemplo, el dolor. Según dicha Oficina indicó que dicho problema fue resuelto por los compuestos reclamados por el solicitante y que la descripción de la solicitud describe compuestos de ejemplo y datos farmacológicos que evidencian la solución técnica de la presente invención. Se presenta como anexo al presente memorial copia de la Opinión Escrita emitida para la solicitud PCT/EP2012/003135 por la Oficina Europea de Patentes.

De esta forma, aunque el solicitante reconoce el principio de independencia de cada Oficina de Patentes, le resulta sorprendente que otras Oficinas hayan reconocido el

Clarke, Modet & Cº

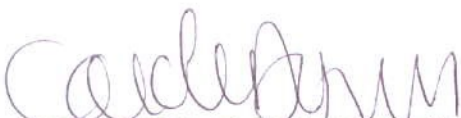
COLOMBIA

cumplimiento de los requisitos de novedad e incluso nivel inventivo de la presente invención, mientras únicamente la Oficina de Patentes en Colombia se aparta del criterio unánime de tales Oficinas, siendo la novedad y el nivel inventivo conceptos universales.

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

Señor Superintendente,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

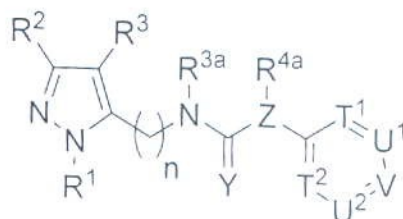
COLOMBIA

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 6 reivindicaciones.
- Copia de la Opinión Escrita emitida para la solicitud PCT/EP2012/003135 por la Oficina Europea de Patentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sustituido de fórmula general (I),



(I) ,

caracterizado porque R^1 representa la subestructura (T1)



(T1)

en el cual

E representa 0 o S,

o representa 0 o 1,

R^{10a} y R^{10b} son seleccionados independientemente

entre si del grupo que consiste de H, metilo y etilo:

m representa 0, 1 o 2;

G representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, o representa



o representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o es seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirrolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo,

dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dihidropiridinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiridinilo, en cada caso independientemente entre si, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), y N(alquilo de C₁₋₄)₂,

o representa furilo o tienilo, en cada caso no sustituido, o denota fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo de C₁₋₄, O-alquilenos de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄,



, OCF₃, alquilo de C₁₋₄, alquilenos de C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄, CF₃, CF₂H, CFH₂, SCF₃, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), y N(alquilo de C₁₋₄)₂;

R² es seleccionado del grupo que consiste de CF₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo, o

es seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R³ representa H o un residuo alifático de C₁₋₄ no sustituido;

n representa 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, de

manera más preferible 1,

R^{3a} representa H, metilo, o etilo,

R^{4a} representa H, metilo, o etilo,

Y denota O,

5 Z representa N o CR^{4b} ,

R^{4b} representa H, metilo, o etilo,

T^1 representa N o $C-R^5$,

U^1 representa N o $C-R^6$,

V representa N o $C-R^7$,

10 U^2 representa N o $C-R^8$,

T^2 representa N o $C-R^9$,

con la condición de que 1, 2 o 3 de las variables
 T^1 , U^1 , V, U^2 y T^2 representa un átomo de nitrógeno,

R^5 y R^9 son cada uno seleccionados
15 independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; metilo; y O-metilo;

R^6 y R^8 son cada uno seleccionados
independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OH; metilo; y O-metilo;

20 y R^7 es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; OH; OCF_3 ; SH;
 SCF_3 ; NH_2 ; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

alquilo de C_{1-4} , alquilenos de $C_{1-4}-OH$, alquilenos de
 $C_{1-4}-O$ -alquilo de C_{1-4} , alquilenos de $C_{1-4}-O$ -alquilenos de $C_{1-4}-OH$,
25 alquilenos de $C_{1-4}-O$ -alquilenos de $C_{1-4}-O$ -alquilo de C_{1-4} ,
alquilenos de $C_{1-4}-S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-4} , alquilenos de $C_{1-4}-NH$ -
 $S(=O)_2$ -alquilo de C_{1-4} , alquilenos de $C_{1-4}-NH-S(=O)_2-NH_2$,
alquilenos de $C_{1-4}-NH$ -alquilenos de $C_{1-4}-OH$, alquilenos de $C_{1-4}-NH$ -
alquilenos de $C_{1-4}-O$ -alquilo de C_{1-4} , alquilenos de $C_{1-4}-N$ (alquilo
30 de C_{1-4})-alquilenos de $C_{1-4}-OH$, alquilenos de $C_{1-4}-N$ (alquilo de C_{1-4} -

4)-alquilenos de C_{1-4} -O-alquilo de C_{1-4} , O-alquilo de C_{1-4} , O-alquilenos de C_{1-4} -OH, O-alquilenos de C_{1-4} -O-alquilo de C_{1-4} , NH-alquilo de C_{1-4} , N(alquilo de C_{1-4})₂, NH-alquilenos de C_{1-4} -OH, NH-alquilenos de C_{1-4} -O-alquilo de C_{1-4} , N(alquilo de C_{1-4})-[alquilenos de C_{1-4} -OH], N(alquilo de C_{1-4})-[alquilenos de C_{1-4} -O-alquilo de C_{1-4}], NH-S(=O)₂-alquilo de C_{1-4} ,

donde alquilenos de C_{1-4} puede en cada caso estar no sustituido o monosustituido con OH,

un residuo cicloalifático de C_{3-6} , O- C_{3-6} residuo cicloalifático, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

donde el C_{3-6} residuo cicloalifático de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de C_{1-4} , NH₂, NH(alquilo de C_{1-4}), y N(alquilo de C_{1-4})₂, y alquilo de C_{1-4} ,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo,

donde en cada caso, independientemente entre si, fenilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , y CF₃.

2. El compuesto sustituido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa 1.

3. El compuesto sustituido de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo y etilo.

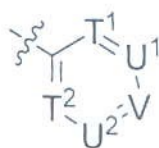
4. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

Z representa N y R^{4a} representa H; o

Z representa CR^{4b} y R^{4a} y R^{4b} representan cada uno H; o

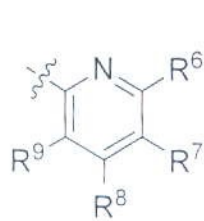
Z representa CR^{4b} y R^{4a} representa metilo y R^{4b} representa H.

5. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la subestructura (T2) de fórmula general (I)

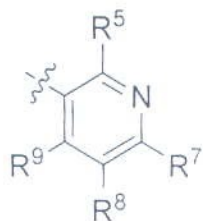


(T2)

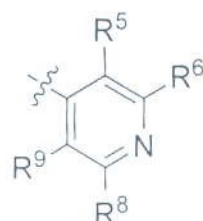
representa una o más de las subestructuras (T2-a), (T2-b), (T2-c), (T2-d), (T2-e), (T2-f), (T2-g), (T2-h), (T2-i), (T2-j), (T2-k), (T2-l), (T2-m), (T2-n), y/o (T2-o)



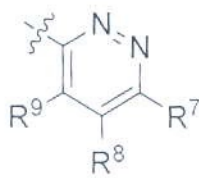
(T2-a)



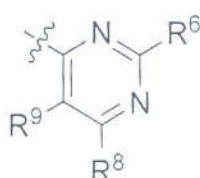
(T2-b)



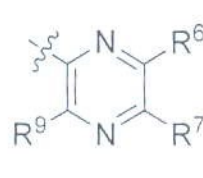
(T2-c)



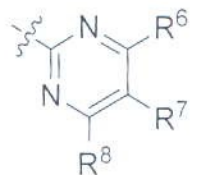
(T2-d)



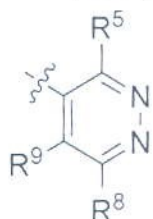
(T2-e)



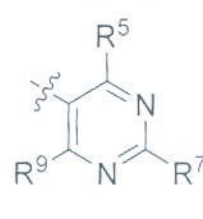
(T2-f)



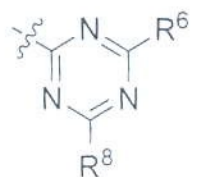
(T2-g)



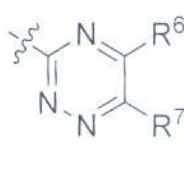
(T2-h)



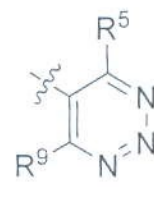
(T2-i)



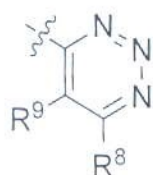
(T2-j)



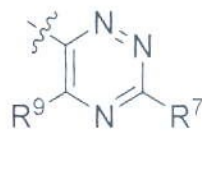
(T2-k)



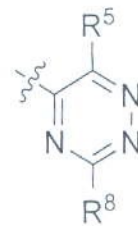
(T2-l)



(T2-m)



(T2-n)



(T2-o)

6. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del grupo de

1 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida;

- 3 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida;
- 4 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-3-(piridin-2-il)urea;
- 5 5 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea;
- 6 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;
- 7 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
10 pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;
- 8 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)propanamida;
- 9 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea;
- 15 10 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;
- 11 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;
- 12 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
20 pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-4-il)urea;
- 13 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(pirimidin-4-il)acetamida;
- 14 1N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-
5-il)metil)-2-(piracin-2-il)acetamida;
- 25 15 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(piridacin-4-il)urea;
- 16 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
- 17 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
30 pirazol-5-il)metil)-2-(6-cloropiridin-3-il)acetamida;

- 18 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)urea;
- 19 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea;
- 5 20 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(1,3,5-triacin-2-il)urea;
- 21 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-
il)urea;
- 10 22 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-
il)urea;
- 23 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-
15 piridin-3-il)urea;
- 24 1-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol- 5-
il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-
il)urea;
- 25 5-(3((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
20 il)metil)ureido)picolinamida;
- 26 5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida;
- 27 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-
25 il)propanamida;
- 28 N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-
metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metil)-
metansulfonamida;
- 29 Diamida N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-
30 (trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-

il)metil)-sulfúrica;

30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-propanamida;

5 31 (E)-1-((1-(3,3-dimetilbut-1-enil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)urea;

32 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

10 33 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

34 1-((1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

15 35 1-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

36 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

20 37 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

38 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

25 39 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-urea;

40 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(3-(metoximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

- 41 1-((1-(3-(difluorometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 5 42 1-((1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 43 1-((1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 10 44 1-((1-(5-cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 45 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;
- 15 46 1-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 20 47 1-((1-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 48 1-((1-(furan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 49 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(tiofen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;
- 25 50 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-propanamida;
- 30 52 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

15

pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

53 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxiETOXI)metil)piridin-3-il)propanamida;

5 54 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)urea;

55 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida;

10 56 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida;

57 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-picolinamida;

15 58 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)picolinamida;

59 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)picolinamida;

20 60 5-(1((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N(4-fluorofenil)picolinamida;

25 61 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)1-oxopropan-2-il)N(4-(trifluorometil)fenil)picolinamida;

62 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-pirimidin-2-carboxamida;

30 63 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-
fenil)pirimidin-2-carboxamida;

64 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-
5 fluorometil)fenil)pirimidin-2-carboxamida;

65 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-pirimidin-2-
carboxamida;

66 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-
10 5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)
pirimidin-2-carboxamida;

67 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-
5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil)
fenil)pirimidin-2-carboxamida;

15 68 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)urea;

69 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-
urea;

20 70 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-
il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

71 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-
urea;

25 72 1-((1-(3-clorofenil)3-ciclopropil-1H-pirazol-5-
il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-urea;

73 1-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluoro-
metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-
piridin-3-il)urea;

30 74 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-

pentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

75 1-((1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-
1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-
il)urea;

5 76 1-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-
il)urea;

77 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-
(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-
10 il)metil)urea;

78 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-
il)urea;

79 1-((1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-
15 1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-
il)urea;

80 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-
(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)urea;

20 81 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-
m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

82 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-
(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-
metil)urea;

25 83 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-
1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-
il)urea;

84 1-((3-ter-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-
1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-
30 il)urea;

- 85 1-((3-ter-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;
- 86 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;
- 5
- 87 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)urea;
- 88 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propanamida;
- 10
- 89 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)urea;
- 15
- 90 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)urea;
- 91 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-benzamida;
- 20
- 92 N-(5-(1((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-piridin-2-il)benzamida;
- 93 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida;
- 25
- 94 N-(5-(1((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-piridin-2-il)-4-fluorobenzamida;
- 30
- 95 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-

pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-clorobenzamida;

96 4-cloro-N-(5(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida;

97 4-cloro-N-(5-(1-oxo-1-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)propan-2-il)-piridin-2-il)benzamida;

98 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

99 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

100 N-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

101 N-(5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metansulfonamida;

102 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

103 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida;

104 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoksi-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida;

105 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoksi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-

propanamida;

106 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea;

5 107 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;

108 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

10 109 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

110 1-((3-ter-butil-1(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

15 111 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

112 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

20 113 1-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

114 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

25 115 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

116 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

30

- 117 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 118 1-((1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 5 119 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;
- 120 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 10 121 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-urea;
- 122 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 15 123 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 124 (R)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 20 125 (S)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-piridin-3-il)urea;
- 25 126 (R)-1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 127 (S)-1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;
- 30

- 128 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-hidroxipiridin-3-il)urea;
- 129 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)propanamida;
- 5 130 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)urea;
- 131 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea;
- 132 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea;
- 10 133 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)urea;
- 134 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietilamino)metil)-piridin-3-il)urea;
- 15 135 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-metil)piridin-3-il)urea;
- 136 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
- 20 137 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metilpiridin-3-il)urea;
- 138 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)urea;
- 25 139 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)urea;
- 140 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

- 141 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-il)urea;
- 5 142 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanamida;
- 143 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-2-metilpiridin-3-il)urea;
- 10 144 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea;
- 145 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)-urea;
- 15 146 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-propanamida;
- 147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-propanamida;
- 20 148 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propanamida;
- 149 N-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)propanamida;
- 25 150 N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-propanamida;
- 151 2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-N-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 30

- 152 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;
- 153 1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;
- 5 154 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;
- 155 1-((1-(3,5-difluorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;
- 10 156 1-((1-(4-cloro-3-metilfenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;
- 157 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;
- 15 158 1-((1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;
- 159 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-il)urea;
- 20 160 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 161 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanamida;
- 25 162 N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)pirimidin-2-il)metil)-metanesulfonamida; y
- 163 1-((3-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;
- 30

en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference GRA3566-WO/OBdk	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2012/003135	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 July 2012 (25.07.2012)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 26 July 2011 (26.07.2011)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant GRÜNENTHAL GMBH			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☒ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

Date of issuance of this report 28 January 2014 (28.01.2014)	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Nora Lindner
	e-mail: pt05.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/003135

International filing date (day/month/year)
25.07.2012

Priority date (day/month/year)
26.07.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D401/14 A61K31/4439 A61P25/04

Applicant
GRÜNENTHAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cortés, José

Telephone No. +49 89 2399-8206



28

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2012/003135

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

29

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2012/003135

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

130

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1 WO 2010/127855 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 11 November 2010
(2010-11-11)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds differ from the compounds in D1 in the N-heterocycle defined by T1, U1, V, U2 and T2.

The claimed matter is novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses aromatic carboxamide derivatives which are vanilloid receptor 1 modulators and useful to treat e.g. pain.

D1 could be regarded as the closest prior art.

The present compounds differ from the compounds in D1 in the N-heterocycle defined by T1, U1, V, U2 and T2.

The problem of the invention was the provision of new compounds with affinity to the subtype 1 vanilloid receptor (VR1/TRPV1 receptor) for the treatment of e.g. pain.

This problem has been solved with the claimed compounds.

The description discloses exemplary compounds as well as pharmacological data which make credible that the problem has been solved essentially over the whole of the claimed scope.

D1 does not disclose or suggest any compounds with a six-membered N-heterocycle. In all compounds of D1 the ring corresponding to the present six-membered N-heterocycle defined by T1, U1, V, U2 and T2 is a benzofused bicyclic ring.

The claimed matter is not suggested by D1.

The claimed scope corresponds to the contribution to the prior art.

The claimed matter is based on an inventive step.

Industrial Applicability (Article 33(4) PCT)

5

Claim 15 relates to subject matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Description

Some parts of the description refer to methods of medical treatment.

With entry into the regional phase before the EPO:

- When filing amended claims the description has to be brought in line with the amended claim set at the same time.
- Those parts of the application referring to methods of medical treatment excluded from patentability must be reformulated into an allowable form or deleted.
- A hand-amended version wherein the amendments are visible as well as a readable, re-typed version as the print version must be filed at the same time, in order to avoid print errors.
- The basis for the amendments in the application as originally filed must be indicated.