

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

208 02/20  
World Trade Center - Torre A  
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10  
Bogotá D.C., Colombia  
Tel +57 1 601-7700  
Fax +57 1 601-7799  
office@olarteraisbeck.com  
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación: 02084188 00000006 Folios: 2  
Fecha (WH): 2004-08-05 10:01:00  
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 467 SOLICITUD  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Expediente No. 02.084.188

Solicitud de Patente de Invención titulada:

**"UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRONICO Y/O EL DOLOR NEUROPATICO Y LAS MIGRAÑAS".**

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

## SOLICITUD DE PRORROGA

### PARA DAR CONTESTACION A UNA OPOSICION (Art. 43 Decisión 486)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito solicitar una prórroga de 60 días adicionales, permitida por el Art. 43 de la Decisión 486 de la Comisión Andina, para dar respuesta adecuada al auto notificado por estado No. 146 de fecha 14 de Mayo de 2004. Adjunto recibo por el monto de \$63.000. pesos para cubrir la tasa de prórroga según la Resolución No. 37323 del 30 de Diciembre de 2003.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE  
CC. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$63.000 pesos

209

2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02004100 00000006 Folios: 2  
Fecha (AMM): 2004-08-05 10:01:00  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 467 SOLICITU  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 60,573  
FECHA : AGOSTO 3 DE 2004

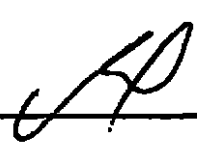
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| FREDERICK TORRES | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 23290408 | 02/08/2004 | 4,607,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO                   | CONCEPTO                | TOTAL CONCEPTO |
|------------------------------------|-------------------------|----------------|
| 1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS | 31 PRORROGA DE TERMINOS | 63,000.00      |
| TOTAL :                            |                         | 63,000.00      |

BON: SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

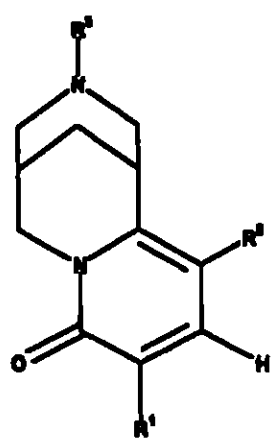
D1 210

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification 6 :</b><br>C07D 471/18, A61K 31/44, 31/445,<br>31/455 // (C07D 471/18, 221:00, 221:00,<br>221:00)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | <b>A1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>(11) International Publication Number:</b> WO 98/18798<br><b>(43) International Publication Date:</b> 7 May 1998 (07.05.98) |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/US97/01282<br><b>(22) International Filing Date:</b> 15 October 1997 (15.10.97)<br><b>(30) Priority Data:</b><br>60028,804 30 October 1996 (30.10.96) US<br><b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> PFIZER INC.<br>[US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).<br><b>(72) Inventor; and</b><br><b>(75) Inventor/Applicant (for US only):</b> O'NEILL, Brian, Thomas<br>[US/US]; 18 Clapboard Hill Road, Old Saybrook, CT 06473<br>(US).<br><b>(74) Agents:</b> SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd<br>Street, New York, NY 10017 (US).                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  | <b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BR,<br>BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR,<br>HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,<br>LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,<br>PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA,<br>UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW,<br>SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,<br>MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK,<br>ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI<br>patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,<br>SN, TD, TG).<br><br><b>Published</b><br>With international search report. |                                                                                                                                |
| <b>(54) Title:</b> PYRIDONE-FUSED AZABICYCLIC- OR CYTISINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
| <b>(57) Abstract</b><br><br>Pyridone-fused azabicyclic compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs, wherein R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> and R <sup>3</sup> are defined below, intermediates and methods for their preparation. Compositions and methods for using compounds of formula (I) in the treatment of neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function such as nicotine addiction, Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function, senile dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, obesity, Tourette's Syndrome and ulcerative colitis. |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |



(I)

**PYRIDONE-FUSED AZABICYCLIC- OR CYTISINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY**

**Background of the Invention**

This invention relates to azabicyclic compounds. More particularly it relates to pyridone-fused azabicyclic compounds of the formula I below. Compounds of formula I are useful in the treatment of addictive disorders such as the use of tobacco or other nicotine containing products and also for the treatment or prevention of withdrawal symptoms caused by cessation of chronic or long term use of tobacco products. These compounds are also useful in the treatment of Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function such as Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function, senile dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, obesity, Tourette's Syndrome and ulcerative colitis.

The compounds of this invention may also be used in combination with a anti-depressants such as Imipramine in order to treat both the cognitive decline and depression associated with AD; in combination with serotonin uptake inhibitors such as Zoloft to treat both the cognitive decline and depression associated with AD; in combination with muscarinic agonists in order to stimulate both central muscarinic and nicotinic receptors; in combination with neurotrophic factors such as NGF in order to maximize cholinergic enhancement; in combination with agents which slow or arrest AD such as amyloid or tau inhibitors.

Substances which can deliver pharmacologically relevant amounts of nicotine to the central nervous system are among the most abused substances known. These include, but not are not limited to tobacco cigarettes, and "chewing tobacco" (see J. E. Henningfield, Ph.D, New England Journal of Med., 1196, 1995). Cigarette smoking has been tied to increased risk for lung cancer, emphysema and heart disease and it is estimated 400,000 people will die in 1995 from the combined effects of nicotine abuse in the United States (see J. A. Califano, Jr., New England Journal of Med. 1214, 1995). Nicotine is a highly addicting drug with 40% of those who try smoking later becoming physically dependent upon it. Attempts to quit the use of nicotine, such as in smoking, have been largely ineffective with > 80 % of such attempts ending in failure. Most attempts to quit end in failure in the first week due to intense withdrawal and craving symptoms. An effective therapy should aid in the cessation or lessening of tobacco use, prevent withdrawal, prevent withdrawal symptoms, relieve craving and, simultaneously, antagonize the reinforcing effects of nicotine obtained through smoking. Currently, few therapies are available for smoking cessation and most involve replacement of cigarettes with nicotine in the form of a patch

-6-

- Most preferred compounds of the formula I are selected from:
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9,11-diflouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9,11-diethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9,11-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9,11-diphenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 11-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9,11-divinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 and  
 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one.
- Most preferred compounds of the formula I are selected from:
- 9-morpholino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-benzylamino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-pyrrolidino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-dimethylamino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-tetrahydrofuranyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

Fig 9B  
 page 19  
 para 15

4 (3)

4 (4)

-7-

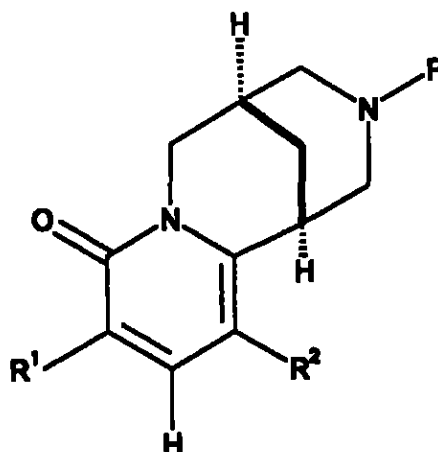
- 5 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 10 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-[2-(1,1,1-trifluoromethylpropenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a]  
 [1,5]diazocin-8-one;  
 9-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-ethoxy-5-methylphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a]  
 15 [1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-benzofuranyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-thienyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(3-thienyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-[3-(4-methylthienyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-  
 20 one;  
 9-[2-(3-methylthienyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-  
 one;  
 9-[3-(2-fluoropyridyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-pyridyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 25 9-(2-furanyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(3-furanyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-  
 8-one;  
 9-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-  
 30 8-one;  
 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one; ←  
 11-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-methylphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(3-acetylphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 35 9-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-  
 one;  
 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;

fol 98  
 rev 29  
 15

-8-

- 5 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-fluoro-4-chlorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-  
 8-one;  
 10 9-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;  
 9-(2-thiazoyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one.

The invention also relates to compounds of the formula



III

- 15 wherein P is defined as R<sup>2</sup> or is selected from t-butoxycarbonyl (t-BOC), acetyl, benzoyl, trifluoroacetyl and carbobenzyloxy (CBZ) and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently selected from H, halo, boronic acid, carboalkoxy, carboxyaldehyde, cyano, ethynyl, acyl, 2-propenyl, amino, mono and dialkylamino, aryl and heteroaryl with the proviso that R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are not both  
 20 hydrogen.

- Preferred compounds of the formula III, as described above, are those wherein P is t-BOC, acetyl and trifluoroacetyl and each R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> is independently selected from hydrogen, fluoro, bromo, chloro, iodo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, carboalkoxy, carboxyaldehyde, cyano, acetyl, propanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, pentanoyl, 2-propenyl, dimethylamino, with  
 25 the proviso that R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are not both hydrogen.

Most preferred compounds of formula III are selected from:

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

02

215

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) International Patent Classification <sup>6</sup> :<br>A61K 45/06, 31/485                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (11) International Publication Number: WO 99/45963<br>(43) International Publication Date: 16 September 1999 (16.09.99) |
| (21) International Application Number: PCT/US99/03336<br>(22) International Filing Date: 11 March 1999 (11.03.99)<br>(30) Priority Data:<br>09/042,248 13 March 1998 (13.03.98) US<br>(71) Applicant: ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION<br>[US/US]; Collingwood Plaza, 4600 Route 33, Naperville, NJ 07733 (US).<br>(72) Inventor: CARUSO, Frank, S.; 2 Bowling Green, Colts Neck, NJ 07722 (US).<br>(74) Agents: DILWORTH, Peter, G. et al.; Dilworth & Berrese, 333 Barle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US).                                                                                                                                                                                                                                                                         | (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IE, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LA, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GF, GM, KH, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br>Published<br>With international search report.<br>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments. |                                                                                                                         |
| (54) Title: ANALGESIC COMBINATION COMPRISING NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS AND NARCOTIC ANALGESICS<br>(57) Abstract<br><p>The analgesic effectiveness of a narcotic agonist-antagonist analgesic is significantly potentiated by administering a narcotic agonist-antagonist analgesic together with at least one non-toxic NMDA receptor antagonist. The narcotic agonist-antagonist analgesic is selected from the group consisting of pentazocine, nalbuphine, butorphanol, buprenorphine, meperidine, demecol, nalorphine, cyclazocine and pharmaceutically acceptable salts thereof. The non-toxic NMDA receptor antagonist is at least one member selected from the group consisting of dextromethorphan, dextrophen, amantadine, memantine and pharmaceutically acceptable salts thereof.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                         |

## ANALGESIC COMBINATION COMPRISING NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS AND NARCOTIC ANALGESICS

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

5                   This invention relates to an analgesic composition and method for alleviating pain. More particularly, this invention is concerned with alleviating pain by administering to a mammal exhibiting pain (a) an analgesia-effective amount of at least one narcotic agonist-antagonist analgesic; and, (b) a narcotic agonist-antagonist analgesic-potentiating amount of at least one nontoxic antagonist, or  
10                   blocker, for the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor.

                  Narcotic agonist-antagonist analgesics are known. In general, narcotic agonist-antagonist analgesics constitute a distinct subclass of opioids and are differentiated from the latter by their mixed actions, meaning, they are not full agonists at all opioid receptors, e.g.,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , etc. receptors. Instead, narcotic  
15                   agonist-antagonist analgesics are believed to either exert their analgesic action by working as agonists at some opioid receptors and antagonists or very weak agonists at other opioid receptors, i.e., mixed narcotic agonist-antagonists, or exert their analgesic action by working as agonists at some opioid receptors, i.e., partial agonists. Mixed narcotic agonist-antagonist analgesics will typically be the  
20                   combination of  $\mu$  antagonism coupled with  $\kappa$  agonism. Partial agonist analgesics will typically be  $\mu$  agonism.

                  Heretofore, there has been no recognition or appreciation that the analgesic effectiveness of a narcotic agonist-antagonist analgesic can be appreciably potentiated, or enhanced, by administration of a narcotic agonist-antagonist  
25                   analgesic prior to, with or following the administration of a narcotic agonist-antagonist analgesic-potentiating amount of a nontoxic NMDA receptor antagonist.

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. An analgesic composition comprising (a) an analgesia-effective amount of at least one narcotic agonist-antagonist analgesic and (b) a narcotic agonist-antagonist analgesic-potentiating amount of at least one nontoxic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist.
2. The analgesic composition of Claim 1 wherein the narcotic agonist-antagonist analgesic is selected from the group consisting of pentazocine, nalbuphine, butorphanol, buprenorphine, meptazinol, dezocine, nalorphine, cyclazocine and pharmaceutically acceptable salts thereof.
3. The analgesic composition of Claim 1 wherein the nontoxic NMDA receptor antagonist is at least one member selected from the group consisting of dextromethorphan, dextrorphan, amantadine, memantine and pharmaceutically acceptable salts thereof.
4. The analgesic composition of Claim 1 wherein (a) and (b) each is present in the same or different sustained release carrier.
5. The analgesic composition of Claim 1 containing a therapeutically effective amount of at least one other pharmaceutically active substance (c).
6. The analgesic composition of Claim 5 wherein the pharmacologically active substance (c) is a non-narcotic analgesic.
7. The analgesic composition of Claim 6 wherein the non-narcotic analgesic is selected from the group consisting of acetaminophen, aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulindac, tolmetin, tramadol and zomepirac.
8. The analgesic composition of Claim 7 wherein the nontoxic NMDA receptor antagonist is selected from the group consisting of

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

2020

Bogotá, D.C., Febrero 28 de 2007

Abogado

**CARLOS R. OLARTE**

|               |                |            |
|---------------|----------------|------------|
| <b>ASUNTO</b> | Radicación No. | 02 084 188 |
|               | Trámite        | 002        |
|               | Evento         | 001        |
|               | Actuación      | 430        |
|               | Oficio No.     | 3514       |
|               | Folios         | 0          |

**Solicitante:** Pfizer Products Inc.

**Título de la solicitud:** "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRÓNICO Y/O EL DOLOR NEUROPÁTICO Y LAS MIGRAÑAS"

Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

**Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 53 - 94 y el capítulo reivindicatorio de los folios 95 - 117 de la solicitud en estudio.

**Objeto de la invención**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Una combinación farmacéutica para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña, que comprende (a) un agonista parcial de receptores de nicotina y (b) un agente analgésico (reivindicaciones 1-16) y un método para tratamiento que consiste en administrar la combinación farmacéutica (reivindicaciones 17-34).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o el dolor neuropático y las migrañas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación que comprende (a) un agonista parcial de receptores de nicotina y (b) un agente analgésico.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 45/06 // 31/00.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados

Unidos 60 195 738 de abril 7 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

### **Excepciones a la Patentabilidad**

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Se observa que el método para tratamiento que consiste en administrar la combinación farmacéutica (reivindicaciones 17-34), no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal no son patentables*.

En conclusión, el método de tratamiento de las reivindicaciones 17-34, que comprende administrar una composición, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

### **Unidad de Invención**

El artículo 25 de la Decisión 486 establece: *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*.

Se observa que no hay unidad de invención dado que el gran número de compuestos reivindicados, no tienen un grupo químico en común. Debe hacerse la restricción necesaria.

### **Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486**

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

*Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple"*.

En cuanto a las reivindicaciones 33 y 34 se observa que mencionan un producto (composición) y un método, lo cual las hace no claras. Debe hacerse la corrección necesaria.

### **Determinación del Estado de la Técnica**

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

*Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"*.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es abril 7 de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta

solicitud:

| No. | Documento | Título                                                                                                    | Fecha de Publicación |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1  | WO8818798 | PYRIDONE-FUSED AZABICYCLIC- OR CYTISINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY | 1988-05-07           |
| D2  | WO9945963 | ANALGESIC COMBINATION COMPRISING NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS AND NARCOTIC ANALGESICS                        | 1999-09-16           |

### Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

### Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

D1 enseña compuestos idénticos a los mencionados en la reivindicación 15 (ver pág 6, renglones 6, 13, 16; pág 7, renglón 31), que son analgésicos y tienen afinidad por los receptores nicotínicos.

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña una combinación analgésica que comprende antagonistas del receptor y analgésicos narcóticos.

La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona combinaciones de muchos analgésicos. Pero estas no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque no se presentan datos que demuestren que la sinergia de la combinación reivindicada es mayor que sinergia de las combinaciones previamente conocidas. La sinergia reivindicada entre los dos componentes no hace inventiva a la combinación porque esta es obvia para la persona experta. Puesto que es conocido combinar agentes activos de la misma categoría: tal como dos analgésicos, la combinación no es inventiva por simplemente sustituir un analgésico por otros que además son ampliamente conocidos (ver, p. ej. D1, Rofecoxib en la Pat US 5 474 995 y Celecoxib en la Pat US 5 760 068).

Además, D1 (pág 1) divulgaba previamente compuestos que tienen afinidad por los receptores nicotínicos, activos contra el dolor crónico y el dolor agudo. Una persona conocedora de la materia motivada por la combinación de D2 lograría la combinación de esta solicitud, activa contra el dolor crónico y el dolor agudo, por sustitución con alguno de los analgésicos enseñado en D1. De manera que para un experto sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual no hay nivel inventivo.

### Argumentos del opositor

1. Dice el opositor que los compuestos activos mencionados en esta

solicitud no son nuevos y no tienen nivel inventivo, porque están previamente revelados en cada uno de los documentos que menciona. Se aclara que es cierto que los compuestos son individualmente conocidos. Pero la evaluación de novedad y nivel inventivo se realiza sobre la combinación reivindicada. La cual, como se explicó, no tiene nivel inventivo.

2. Dice el opositor que los compuestos de la reivindicación 15 no son nuevos ni tienen nivel inventivo porque están previamente revelados en el documento WO9818798.  
Se aclara que es cierto que los compuestos mencionados son individualmente conocidos en la publicación WO9818798. Pero la evaluación de novedad y nivel inventivo se realiza sobre la combinación reivindicada. La cual, como se explicó, no tiene nivel inventivo.

3. Dice el opositor que no hay claridad en la solicitud porque se reivindican múltiples alternativas de combinación de compuestos activos.  
Se aclara que las reivindicaciones son claras y no dejan de serlo por mencionar un gran número de posibles combinaciones. Se observa además que no hay unidad de invención porque los compuestos reivindicados no tienen un grupo químico en común.

4. Dice el opositor que se reivindica un método de tratamiento, el cual no es patentable.  
Se aclara que tiene razón, como se explicó previamente

**Conclusión**

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO9818798 | 1-16                       | Nivel inventivo      |
| D2   | WO9845963 | 1-16                       | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la 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 Unica No. 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

16 MAR 2007

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>No. 305 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código 202007 |
|-----------------------------|-------------------------------------|

| EXAMEN TÉCNICO DE FOND |               |                       |            |
|------------------------|---------------|-----------------------|------------|
| N° Radicación          | 02 084188     | Fecha de presentación | 19-08-2000 |
| N° Prioridad           | US 60 195 738 | Fecha de Prioridad    | 07-04-2000 |

|                |                                                                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Palabras clave | Combinación Farmacéutica                                                                                                            |
|                | (a) agonista parcial de y (b) un agente<br>receptores de nicotina analgésico<br>dolor agudo, crónico<br>y/o neuropático,<br>migraña |

| CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA |
|---------------------------------------------|
| A 61 K 45/06 // 31/00                       |

| DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES |                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patente Original                            | WO 01 76576                                                                                                                                                                        |
| Otros                                       | WO0176576 (A3)<br>OA12241 (A)<br>MXPA02009817 (A)<br>EP1272218 (A0)<br>EE200200579 (A)<br>CN1468111 (A)<br>CA2405142 (A1)<br>EP1272218 (B1)<br>ES2236185T (T3)<br>DE60109589T (T2) |

| BASES DE DATOS CONSULTADAS |         |           |            |
|----------------------------|---------|-----------|------------|
| OEPM                       | Epoline | Espacenet | Oficina US |

| INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS |            |                |
|----------------------------------------|------------|----------------|
| Documento                              | Fecha      | Relv. Alotadas |
| WO0176576 (A3)                         | 18-10-2001 | 1-34           |
|                                        |            |                |

| ANTERIORIDADES ENCONTRADAS |                |                 |
|----------------------------|----------------|-----------------|
| Documento de Patentes      | Relv. Alotadas | Relevancia      |
| WO8818798                  | 1 - 16         | Nivel Inventivo |
| WO9945963                  | 1 - 16         | Nivel Inventivo |
|                            |                |                 |
|                            |                |                 |
|                            |                |                 |

| LITERATURA NO PATENTES |                |            |
|------------------------|----------------|------------|
| Documento no Patentes  | Relv. Alotadas | Relevancia |
|                        |                |            |
|                        |                |            |
|                        |                |            |

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| Observaciones    |                    |
| Fecha del examen | Febrero 26 de 2007 |