

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-041831- -00010-0000

Fecha: 2008-11-24 15:23:55 Dep: 2020 NUECREACION
Via: 11. PATENTEYII Evt: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTA REQUE Folios: 4

P-556

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **04.041.831**

Solicitud de patente a nombre de **MERZ PHARMA GMBH CO. KGAA**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **MERZ PHARMA GMBH CO. KGAA**, domiciliada en Frankfurt Main, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10906 notificado por fijación en lista el 29 de agosto de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2298 me permito manifestar:

1. Altura Inventiva

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades US 6.031.134 (en adelante D1) y US 6.071.966 (en adelante D2). Según el examinador *"La diferencia mencionada no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que los compuestos continúan teniendo actividad antagonista al receptor NMDA"*. Prosigue el examinador afirmando que *"En cuanto a los datos comparativos, en la tabla suministrada 'Comparative Data, Merz 33 PCT Colombia' "[...]el efecto demostrado no es sorprendente, ya que los valores de afinidad reportados se encuentran en el mismo orden de magnitud, y en algunos casos son mayores (2005/2021/2026/2053) y en otros menores (2/759/2057/2061) que los valores de afinidad de la anterioridad, de manera que no se observa una tendencia que pudiera suponerse extensible a todos los compuestos de la invención."*

En primer lugar, el solicitante quisiera anotar que el examinador esta realizando un análisis erróneo de la altura inventiva de la presente solicitud, limitándose únicamente a las diferencias existentes entre las anterioridades y la invención sin proporcionar argumentos técnicos que sustenten sus objeciones. El Manual Andino de Patentes establece, en la página 74, que: *"La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué "cantidad" de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias"*.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

Es evidente para el examinador que los compuestos de la presente solicitud contienen enlaces insaturados no divulgados por el arte previo. El técnico con habilidad ordinaria en la materia no podrá encontrar en D1 o en D2 sugerencia alguna que lo motive a modificar los compuestos allí enseñados para agregar enlaces insaturados y el examinador no proporciona argumentos técnicos suficientemente sólidos que demuestren, más allá de toda duda, que la inclusión de dichos enlaces es algo obvio para cualquier técnico con habilidad en la materia.

De hecho, el análisis del examinador deja la sensación de que se esta llevando a cabo un estudio comparativo retrospectivo de la solicitud. En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su estudio en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos en otros campos de la tecnología.

A este respecto dirijo la atención del examinador al "*Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*", publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo "...que la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención, ...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención". (el subrayado es mío)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencia D1 y D2, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

Volviendo nuevamente al Manual Andino de Patentes, página 74, vemos que se establece lo siguiente: "*El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica*". Lo anterior significa que el examinador debe demostrar de que manera

2

205
295

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

puede el técnico con habilidad ordinaria en la materia derivar los enlaces insaturados a partir del arte previo citado. Si en dichos documentos se encuentran indicios o apartes que sugieran la posibilidad de sustituir algunos de los enlaces por enlaces insaturados, esperando que con ello se logre alguna mejora en los compuestos divulgados, entonces el examinador tendría la evidencia sólida requerida para negar la solicitud por carecer de altura inventiva.

Si, por el contrario, nada en D1 y/o D2 sugiere enlaces insaturados entonces estaríamos frente a un caso de análisis retrospectivo donde el arte previo resulta obvio a la luz de lo divulgado por la solicitud y no al revés. Es claro que la introducción de un enlace insaturado en la molécula conlleva cambios estereoquímicos que son evidentes para el técnico con habilidad ordinaria en la materia.

Dichos cambios han sido reconocidos varias veces como causantes de alteraciones en el perfil de actividad de la estructura inicial, según lo establece La Junta Técnica de Apelación de la EPO en sus decisiones T0548/91 y T 0643/96 donde establecen que: *"En el campo del diseño de drogas cualquier modificación estructural de un compuesto farmacológicamente activo es de esperarse que, en ausencia de una conexión establecida entre las características estructurales y la actividad, a priori exista una alteración en el perfil de actividad farmacológica de la estructura inicial"*. Lo anterior significa que en ausencia de evidencia que demuestre que la actividad de la molécula esta determinada por su estructura, debe darse por descontado que cualquier cambio en dicha estructura tendrá como resultado un cambio en la actividad de la molécula.

Puesto que ni D1 ni D2 proporcionan datos que demuestren que la actividad de la molécula depende de su estructura y el examinador tampoco esta demostrando tal hecho, el necesario pues aceptar que la inclusión de enlaces insaturados no resulta evidente a partir del arte previo y que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia no sería obvio que tal modificación diera como resultado una molécula con una actividad biológica similar a las ya conocidas.

Cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que los enlaces insaturados puede ser altamente reactivos y ocasionar problemas de inestabilidad en el almacenamiento o alterar la afinidad del medicamento. No hay nada en el arte previo citado por el examinador que motive al técnico con habilidad ordinaria en la materia a incluir enlaces insaturados con alguna esperanza de éxito. Menos aun, algo que sugiera alguna ventaja o mejora obtenida por la inclusión de enlaces instaurados en la molécula lo que significa que lo que el

3

296
296

Clarke, Modet & C^o

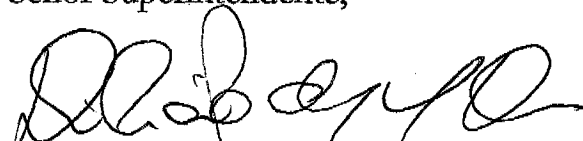
COLOMBIA

4

examinador ve como obvio no lo es tanto considerando los conocimientos básicos del técnico con habilidad ordinaria en la materia.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de nivel inventivo respecto a los compuestos expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

CHR/srr

4

United States Patent [19]
Gold et al.



US006034134A

[11] **Patent Number:** 6,034,134
[45] **Date of Patent:** Mar. 7, 2000

[54] **1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS**

[75] **Inventors:** Markus Gold, Nauheim; Wojciech Danyasz, Nidderau; Christopher Graham Raphael Parsons, Praunheim, all of Germany; Ivars Kalvinsh, Salaspils, Latvia; Valerjans Kauss; Algars Jirgensons, both of Riga, Latvia

[73] **Assignee:** Merz + Co. GmbH & Co., Frankfurt am Main, Germany

[21] **Appl. No.:** 09/141,381

[22] **Filed:** Aug. 27, 1998

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of application No. 08/885,944, Jun. 30, 1997, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁷** A61K 33/00

[52] **U.S. Cl.** 514/579; 514/659; 564/454; 564/455; 564/462

[58] **Field of Search** 564/454, 455, 564/462; 514/579, 659

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,967,003 10/1990 Rentzea et al. 564/381

OTHER PUBLICATIONS

- R.L. Frank, H.K. Hall (1950) J. Am. Chem. Soc. 72:1645-1648.
G.A. Hiegel, P. Burk. (1973) J. Org. Chem. 38:3637-3639.
N.E. Firrell, P.W. Hickmott. (1970) J. Chem. Soc. C:716-719.
G.H. Posner, I.L. Frye. (1984) Isr. J. Chem. 24:88-92.
G.L. Lemiere, T.A. van Osselaer, F.C. Anderweireldt. (1978) Bull. Soc. Chim. Belg. 87:771-782.
H.O. House, J.M. Wilkins. (1976) J. Org. Chem. 41:(25) 4031-4033.
A.R. Greenaway, W.B. Whalley. (1976) J. Chem. Soc. P.T. 1:1385-1389.
S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima. (1989) Tetrahedron 45:(2) 349-362.
H.O. House, W.F. Fischer. (1968) J. Org. Chem. 33:(3) 949-956.
Chiurdoglu, G., Maquestiau, A. (1954) Bull. Soc. Chim. Belg. 63:357-378.

Zaidlewicz, M., Uzarewicz A., Zacharewicz, W. (1964) Roczniki Chem. 38: 591-597.

Crossley, A.W., Gilling, C. (1910) J. Chem. Soc. 2218.

Zaidlewicz, M., Uzarewicz, A. (1971) Roczniki Chem. 45: 1187-1194.

Lutz, E.T., van der Maas, J.H. (1982) Spectrochim. Acta, A. 38A: 283.

Lutz, E.T., van der Maas, J.H. (1981) Spectrochim. Acta, A. 37A: 129-134.

Ramalingam K., Balasubramanian, M., Baliah, V. (1972) Indian J. Chem. 10: 366-369.

Hamlin, K.E., Freifelder, M. (1953) J. Am. Chem. Soc. 75: 369-373.

Hassner, A., Fibinger, R., Andisik, D. (1984) J. Org. Chem. 49: 4237-4244.

W. Danyasz, C.G. Parsons, I. Bresink, G. Quack (1995) Drug News Perspect. 8:261-277.

J.D. Leander, R.R. Lawson, P.L., Orstein, D.M. Zimmerman (1988) Brain Res. 448:115-120.

C.G. Parsons, G. Quack, I. Bresink, L. Baran, E. Przegalin-ski, W. Kostowski, P. Krzascik, S. Hartmann, W. Danyasz (1995). Neuropharmacology 34:1239-1258.

M.A. Rogawski (1993) Trends Pharmacol. Sci. 14:325-331.

Booher J. and Sensenbrenner M. (1972). Neurobiology 2:97-105.

Dichter, M. (1987) Brain Research 149:279.

Primary Examiner—Samuel Barts

Attorney, Agent, or Firm—The Firm of Gordon W. Hueschen

[57] **ABSTRACT**

Certain 1-aminoalkylcyclohexanes are systemically-active uncompetitive NMDA receptor antagonists having rapid blocking/unblocking kinetics and strong voltage-dependency and are therefore useful in the alleviation of conditions resulting from disturbances of glutamatergic transmission giving them a wide range of utility in the treatment of CNS disorders involving the same, as well as in non-NMDA indications, due to their immunomodulatory, antimalarial, anti-Borna virus, and anti-Hepatitis C activities and utilities. Pharmaceutical compositions thereof and a method-of-treating conditions which are alleviated by the employment of an NMDA receptor antagonist, as well as the aforementioned non-NMDA indications, and a method for the preparation of the active 1-aminoalkylcyclohexane compounds involved.

22 Claims, 2 Drawing Sheets

1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS

The present application is a continuation-in-part of our prior-filed copending application Ser. No. 08/885,944 filed Jun. 30, 1997, now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

1-Amino-alkylcyclohexane compounds which are systemically-active as NMDA receptor antagonists, pharmaceutical compositions comprising the same, method of preparation thereof, and method of treating CNS disorders which involve disturbances of glutamatergic transmission therewith.

2. Prior Art

Antagonism of glutamate receptors of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) type has a potentially wide range of therapeutic applications [19]. Functional inhibition of NMDA receptors can be achieved through actions at different recognition sites such as the primary transmitter site, strychnine-insensitive glycine site (glycine_B), polyamine site, and phencyclidine site located inside the cation channel. The NMDA receptor channel blockers act in an uncompetitive "use-dependent" manner, meaning that they usually only block the channel in the open state. This use-dependence has been interpreted by many to mean that stronger activation of the receptor should lead to a greater degree of antagonism. Such a mode of action has further been taken to imply that this class of antagonist may be particularly useful when overactivation of NMDA receptors can be expected, such as in epilepsy, ischaemia, and trauma. However, initial clinical experience with the selective, high affinity, strongly use-dependent uncompetitive NMDA receptor antagonist (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzocyclohepten-5,10-imine maleate ((+)-MK-801) has been disappointing. Namely, therapeutic efficacy in epilepsy was poor while some psychotropic side effects were apparent at therapeutic doses. These observations, together with the fact that phencyclidine abusers experience similar psychotropic symptoms, has led to the conclusion that uncompetitive antagonism of NMDA receptors may not be a promising therapeutic approach.

However, the use of more elaborate electrophysiological methods indicates that there is no equality between different uncompetitive antagonists since factors such as the speed of receptor blockade (on-off kinetics) and the voltage-dependence of this effect may determine the pharmacodynamic features in vivo, i.e., therapeutic safety as well. Paradoxically, agents with low to moderate, rather than high, affinity may be desirable. Such findings triggered a reconsideration of the concept of uncompetitive antagonism of NMDA receptors in drug development [19, 22]. At present, many such agents are at different stages of development, e.g., carvedilol, ADCI, ES 242S, remacemide, felbamate, and budipine. On the other hand, uncompetitive NMDA receptor antagonists, such as amantadine and memantine—which fulfill the above criteria—have been used clinically for several years in the treatment of Parkinson's disease and dementia respectively, and do indeed rarely produce side effects at the therapeutic doses used in their respective indications.

In view of the above mentioned evidence, we have developed a series of novel uncompetitive NMDA receptor antagonists based on the 1-aminoalkylcyclohexane structure. The present study was devoted to compare the NMDA

receptor antagonistic properties of these 1-aminoalkylcyclohexane derivatives in receptor-binding assays, patch clamp experiments, excitotoxicity in vitro, three convulsion models, and two models of motor impairment. The substitutions of these 1-aminoalkylcyclohexanes are detailed in Table 6.

THE PRESENT INVENTION

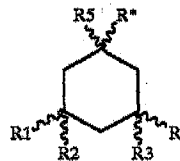
It has now been found that certain 1-aminoalkylcyclohexanes have pronounced and unpredictable NMDA receptor antagonistic activity. Owing to the aforementioned property, the substances are suited for the treatment of a wide range of CNS disorders which involve disturbances of the glutamatergic transmission, preferably in the form of a pharmaceutical composition thereof wherein they are present together with one or more pharmaceutically-acceptable diluents, carriers, or excipients.

OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide novel pharmaceutical compounds which are 1-aminoalkylcyclohexane NMDA receptor antagonists and pharmaceutical compositions thereof. It is a further object of the invention to provide a novel method of treating, eliminating, alleviating, palliating, or ameliorating undesirable CNS disorders which involve disturbances of glutamatergic transmission by the employment of such a compound of the invention or a pharmaceutical composition containing the same. An additional object of the invention is the provision of a process for producing the said 1-aminoalkylcyclohexane active principles. Yet additional objects will become apparent hereinafter, and still further objects will be apparent to one skilled in the art.

SUMMARY OF THE INVENTION

What we therefore believe to be comprised by our invention may be summarized inter alia in the following words:
A 1-aminoalkylcyclohexane compound selected from the group consisting of those of the formula



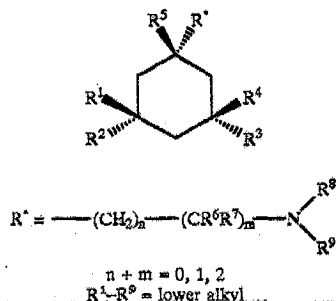
wherein R^{*} is $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

wherein n+m=0, 1, or 2

wherein R¹ through R⁷ are independently selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl (1-6C), at least R¹, R⁴, and R⁵ being lower-alkyl, and wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from hydrogen and lower-alkyl (1-6C) or together represent lower-alkylene $-(CH_2)_x-$ wherein x is 2 to 5, inclusive, and enantiomers, optical isomers, hydrates, and pharmaceutically-acceptable salts thereof; such a compound wherein R¹ through R⁵ are methyl; such a compound wherein R¹ is ethyl; such a compound wherein R² is ethyl; such a compound wherein R³ is ethyl; such a compound wherein R⁴ is ethyl; such a compound wherein R⁵ is ethyl;

TABLE 6

Basic Structure of the amino- and aminoalkylcyclohexanes.



Mrz 2/	Compd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
625	5-1a	H	H	H	Me	Me	NH ₂
631	5-1b	H	H	Me	H	Me	NH ₂
629	5-2a	H	H	H	Et	Me	NH ₂
630	5-2b	H	H	Et	H	Me	NH ₂
627	5-3a	H	H	H	Pr	Me	NH ₂
628	5-3b	H	H	Pr	H	Me	NH ₂
621	5-4	H	H	Me	Me	Me	NH ₂
620	5-5	H	H	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
617	5-6	H	H	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
616	5-7	Me	H	H (Me)	Me (H)	Me	NH ₂
643	5-8a	Me	Me	Me	H	Me	NH ₂
607	5-8a	Me	Me	H	Me	Me	NH ₂
622	5-9a	Me	H	Et	Me	Me	NH ₂
624	5-9b	H	Me	Me	Et	Me	NH ₂
618	5-10a	Me	H	Pr	Me	Me	NH ₂
619	5-10b	H	Me	Me	Pr	Me	NH ₂
633	5-11a	Me	Me	H	Et	Me	NH ₂
632	5-11b	Me	Me	Et	H	Me	NH ₂
635	5-12a	Me	Me	H	Pr	Me	NH ₂
634	5-12b	Me	Me	Pr	H	Me	NH ₂
579	5-13	Me	Me	Me	Me	Me	NH ₂
600	5-14	Me	Me	Me	Me	Et	NH ₂
601	5-15	Me	Me	Me	Me	Pr	NH ₂
615	5-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
614	5-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
623	5-18	Me	Me	Et	Et	Me	NH ₂
626	5-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	NH ₂
640	5-20	Me	Me	Me	Me	Me	NHMe
639	5-21	Me	Me	Me	Me	Me	NHMe
642	5-22	Me	Me	Me	Me	Me	N(Me) ₂
645	5-23	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CM ₂ NH ₂
644	5-24	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂
662	5-25	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ CH ₂ NH ₂
580	5-26	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ NH ₂
557	5-27	Me	Me	Me	Me	H	NH ₂
641	5-28	H	H	H	H	Me	NH ₂
705	infra	Me	Me	Me	Me	Me	N-pyrrolidine

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The active ingredients of the invention, together with one or more conventional adjuvants, carriers, or diluents, may be placed into the form of pharmaceutical compositions and unit dosages thereof, and in such form may be employed as solids, such as coated or uncoated tablets or filled capsules, or liquids, such as solutions, suspensions, emulsions, elixirs, or capsules filled with the same, all for oral use; in the form of suppositories or capsules for rectal administration or in the form of sterile injectable solutions for parenteral (including intravenous or subcutaneous) use. Such pharmaceutical compositions and unit dosage forms thereof may comprise conventional or new ingredients in conventional or special proportions, with or without additional active compounds or principles, and such unit dosage forms may

contain any suitable effective amount of the active ingredient commensurate with the intended daily dosage range to be employed. Tablets containing twenty (20) to one hundred (100) milligrams of active ingredient or, more broadly, ten (10) to two hundred fifty (250) milligrams per tablet, are accordingly suitable representative unit dosage forms.

METHOD OF TREATING

Due to their high degree of activity and their low toxicity, together presenting a most favorable therapeutic index, the active principles of the invention may be administered to a subject, e.g., a living animal (including a human) body, in need thereof, for the treatment, alleviation, or amelioration, palliation, or elimination of an indication or condition which is susceptible thereto, or representatively of an indication or condition set forth elsewhere in this application, preferably concurrently, simultaneously, or together with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents, especially and preferably in the form of a pharmaceutical composition thereof, whether by oral, rectal, or parental (including intravenous and subcutaneous) or in some cases even topical route, in an effective amount. Suitable dosage ranges are 1-1000 milligrams daily, preferably 10-500 milligrams daily, and especially 50-500 milligrams daily, depending as usual upon the exact mode of administration, form in which administered, the indication toward which the administration is directed, the subject involved and the body weight of the subject involved, and the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

EXAMPLES OF REPRESENTATIVE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

With the aid of commonly used solvents, auxiliary agents and carriers, the reaction products can be processed into tablets, coated tablets, capsules, drip solutions, suppositories, injection and infusion preparations, and the like and can be therapeutically applied by the oral, rectal, parenteral, and additional routes. Representative pharmaceutical compositions follow.

(a) Tablets suitable for oral administration which contain the active ingredient may be prepared by conventional tableting techniques.

(b) For suppositories, any usual suppository base may be employed for incorporation therein by usual procedure of the active ingredient, such as a polyethyleneglycol which is a solid at normal room temperature but which melts at or about body temperature.

(c) For parental (including intravenous and subcutaneous) sterile solutions, the active ingredient together with conventional ingredients in usual amounts are employed, such as for example sodium chloride and double-distilled water q.s., according to conventional procedure, such as filtration, aseptic filling into ampoules or IV-drip bottles, and autoclaving for sterility.

Other suitable pharmaceutical compositions will be immediately apparent to one skilled in the art.

The following examples are again given by way of illustration only and are not to be construed as limiting.

21

EXAMPLE 1

Tablet Formulation A suitable formulation for a tablet containing 10 milligrams of active ingredient is as follows:

	Mg.
Active Ingredient	10
Lactose	63
Microcrystalline Cellulose	21
Talcum	4
Magnesium stearate	1
Colloidal silicon dioxide	1

EXAMPLE 2

Tablet Formulation

Another suitable formulation for a tablet containing 100 mg is as follows:

	Mg.
Active Ingredient	100
Potato starch	20
polyvinylpyrrolidone	10
Film coated and colored.	
The film coating material consists of:	
Lactose	100
Microcryst. Cellulose	80
Gelatin	10
Polyvinylpyrrolidone, crosslinked	10
Talcum	10
Magnesium stearate	2
Colloidal silicon dioxide	3
Color pigments	5

EXAMPLE 3

Capsule Formulation

A suitable formulation for a capsule containing 50 milligrams of active ingredient is as follows:

	Mg.
Active Ingredient	50
Corn starch	20
Dibasic calcium phosphate	50
Talcum	2
Colloidal silicon dioxide filled in a gelatin capsule.	2

EXAMPLE 4

Solution for Injection

A suitable formulation for an injectable solution containing one percent of active ingredient is as follows:

22

Active Ingredient	mg 12
Sodium chloride	mg 8
Sterile water to make	ml 1

EXAMPLE 5

Liquid Oral Formulation

A suitable formulation for 1 liter of a liquid mixture containing 2 milligrams of active ingredient in one milliliter of the mixture is as follows:

	G.
Active Ingredient	2
Saccharose	250
Glucose	300
Sorbitol	150
Orange flavor	10
Sunset yellow.	
Purified water to make a total of 1000 ml.	

EXAMPLE 6

Liquid Oral Formulation

Another suitable formulation for 1 liter of a liquid mixture containing 20 milligrams of active ingredient in one milliliter of the mixture is as follows:

	G.
Active Ingredient	20
Tragacanth	7
Glycerol	50
Saccharose	400
Methylparaben	0.5
Propylparaben	0.05
Black currant-flavor	10
Soluble Red color	0.02
Purified water to make a total of 1000 ml.	

EXAMPLE 7

Liquid Oral Formulation

Another suitable formulation for 1 liter of a liquid mixture containing 2 milligrams of active ingredient in one milliliter of the mixture is as follows:

	G.
Active Ingredient	2
Saccharose	400
Bitter orange peel tincture	20
Sweet orange peel tincture	15
Purified water to make a total of 1000 ml.	

23

EXAMPLE 8

Aerosol Formulation

180 g aerosol solution contain:

	G.
Active Ingredient	10
Oleic acid	5
Ethanol	81
Purified Water	9
Tetrafluoroethane	75

15 ml of the solution are filled into aluminum aerosol cans, capped with a dosing valve, purged with 3.0 bar.

EXAMPLE 9

TDS Formulation

100 g solution contain:

	G.
Active Ingredient	10.0
Ethanol	57.5
Propyleneglycol	7.5
Dimethylsulfoxide	5.0
Hydroxyethylcellulose	0.4
Purified water	19.6

1.8 ml of the solution are placed on a fleece covered by an adhesive backing foil. The system is closed by a protective liner which will be removed before use.

EXAMPLE 10

Nanoparticle Formulation

10 g of polybutylcyanoacrylate nanoparticles contain:

	G.
Active Ingredient	1.0
Poloxamer	0.1
Butylcyanoacrylate	8.75
Mannitol	0.1
Sodiumchloride	0.05

Polybutylcyanoacrylate nanoparticles are prepared by emulsion polymerisation in a water/0.1 N HCl/ethanol mixture as polymerisation medium. The nanoparticles in the suspension are finally lyophilized under vacuum.

PHARMACOLOGY—SUMMARY

The active principles of the present invention, and pharmaceutical compositions thereof and method of treating therewith, are characterized by unique advantageous and unpredictable properties, rendering the "subject matter as a whole", as claimed herein, unobvious. The compounds and pharmaceutical compositions thereof have exhibited, in standard accepted reliable test procedures, the following valuable properties and characteristics:

They are systemically-active, uncompetitive NMDA receptor antagonists with rapid blocking/unblocking kinetics

24

and strong voltage dependency and are accordingly of utility in the treatment, elimination, palliation, alleviation, and amelioration of responsive conditions, by application or administration to the living animal host for the treatment of a wide range of CNS disorders which involve disturbances of glutamatergic transmission.

PHARMACOLOGY

In vitro

Receptor Binding Studies

10 Male Sprague-Dawley rats (200–250 g) were decapitated and their brains were removed rapidly. The cortex was dissected and homogenized in 20 volumes of ice-cold 0.32 M sucrose using a glass-Teflon homogenizer. The homogenate was centrifuged at 1000 $\times$ g for 10 minutes. The pellet was discarded and the supernatant centrifuged at 20,000 $\times$ g for 20 minutes. The resulting pellet was re-suspended in 20 volumes of distilled water and centrifuged for 20 minutes at 8000 $\times$ g. Then the supernatant and the buffy coat were centrifuged three times (48,000 $\times$ g for 20 minutes) in the presence of 50 mM Tris-HCl, pH 8.0. All centrifugation steps were carried out at 4° C. After resuspension in 5 volumes of 50 mM Tris-HCl, pH 8.0 the membrane suspension was frozen rapidly at –80° C. On the day of assay the membranes were thawed and washed four times by resuspension in 50 mM Tris-HCl, pH 8.0 and centrifugation at 48,000 $\times$ g for 20 minutes. The final pellet was suspended in assay buffer. The amount of protein in the final membrane preparation was determined according to the method of Lowry with some modifications. The final protein concentration used for our studies was between 250–500 μ g/ml.

30 Membranes were re-suspended and incubated in 50 mM Tris-HCl, pH 8.0. Incubations were started by adding [³H]-(+)-MK-801 (23.9 Ci/mmol, 5 nM) to vials with glycine (10 μ M), glutamate (10 μ M), and 0.1–0.25 mg protein (total volume 0.5 ml) and various concentrations of the agents tested (10 concentrations in duplicates). The incubations were continued at room temperature for 120 minutes, equilibrium always being achieved under the conditions used. Non-specific binding was defined by the addition of unlabeled MK-801 (10 μ M). Incubations were terminated using 40 a Millipore filter system. The samples were rinsed three times with 2.5 ml ice cold assay buffer over glass fiber filters obtained from Schleicher & Schuell under a constant vacuum. Filtration was performed as rapidly as possible. Following separation and rinse, the filters were placed into 45 scintillation liquid (5 ml; Ultima Gold) and radio activity retained on the filters was determined with a conventional liquid scintillation counter (Hewlett Packard, Liquid Scintillation Analyser).

Patch-Clamp

50 Hippocampi were obtained from rat embryos (E20 to E21) and were then transferred to calcium and magnesium free Hank's buffered salt solution (Gibco) on ice. Cells were mechanically dissociated in 0.05% DNAase/0.3% ovomucoid (Sigma) following an 8 minute pre-incubation with 55 0.66% trypsin/0.1% DNAase (Sigma). The dissociated cells were then centrifuged at 18 $\times$ g for 10 minutes, re-suspended in minimum essential medium (Gibco) and plated at a density of 150,000 cells cm^{-2} onto poly-L-lysine (Sigma)-precoated plastic petri dishes (Falcon). The cells were nourished with NaHCO₃/HEPES-buffered minimum essential medium supplemented with 5% fetal calf serum and 5% horse serum (Gibco) and incubated at 37° C. with 5% CO₂ at 95% humidity. The medium was exchanged completely following inhibition of further glial mitosis with cytosine- β -D-arabinofuranoside (20 μ M Sigma) after about 7 days in 65 vitro. Thereafter the medium was exchanged partially twice weekly.

302

302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO

Radicación 04-041831
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 10 209861

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/GB02/005038
Fecha de Presentación Internal. Noviembre 07 de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 103 a 182 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 183 a 200 como se radicó inicialmente
Folios: 286 a 288 modificadas
- 1.3. Prioridad: US No. 60/350,974 del 07 de Noviembre de 2001
US No. 60/337,858 del 08 de Noviembre de 2001
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45: Folios: 267 a 288
A Segundo Art. 45: Folios: 293 a 296

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

"1-AMINO-ALQUILCICLOHEXANOS INSATURADOS COMO
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA, 5HT3 Y NICOTINICO
NEURONAL"

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

- ✓ Reivindicaciones 1 a 2: Compuesto de fórmula (I)

Exp. 2004 041831

393

- ✓ Reivindicación 3: Composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)

El problema planteado en la presente solicitud es proporcionar compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas seleccionadas entre enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y otras.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/13

3. De la solicitud de Patente

3.1 Titulo

Se recomienda ajustar el titulo, a lo que se desea proteger a través del capitulo reivindicatorio

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Reivindicación 1 y su dependiente (2); la materia reivindicada en estas presentan falta de soporte, dado que los ejemplos de la Descripción solo presentan soporte para los siguientes radicales:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
U-V-W-X-Y-Z	Ciclohexano y Ciclohex-2-eno
R*	Propanamida, -NH2, -NH2-CH3, Piperidina
Rp	Hidrógeno, CH3
Rq	Hidrógeno, CH3
Rr	Hidrógeno, CH3
Rs	Hidrógeno, CH3
R5	Alil, Vinil, Propinil y CH3

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

4. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Noviembre 07 de 2001

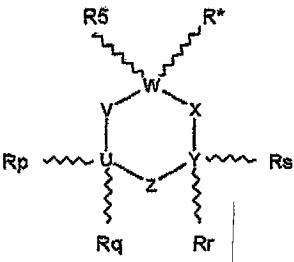
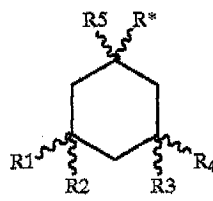
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 6,034,134	1-AMINO- ALKYLCYCLOHEXANE NMDA RECEPTOR ANTAGONIST	Marzo 07 de 2000

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 3: Composición Farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-041831	D1 = US 6,034,134
Compuesto de fórmula (I):  (I)	Compuesto de 1-aminoalquilciclohexano de fórmula (I):  (I)
Donde:	Donde:
U-V-W-X-Y-Z= Ciclohexano	Ciclohexano
R*= -(A)n-(CR1R2)m-NNR3R4, siendo: n+m= 0, 1 ó 2 R1 y R2= independientemente son: Alquilo inferior C1-6 ó Hidrogeno R3 y R4= independientemente son: Alquilo inferior C1-6, alquenilo inferior C1-6 ó Hidrogeno	R*= -(CH2)n-(CR6R7)m-NNR8R9, siendo: n+m= 0, 1 ó 2 R6 y R7= independientemente son: Alquilo inferior C1-6 ó Hidrogeno R8 y R9= independientemente son: Alquilo inferior C1-6, alquenilo -(CH2)x donde x= 2 a 5 ó Hidrogeno
Rp= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6	R1= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6
Rq= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6	R2= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6
Rs= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6	R3= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6
Rs= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6	R4= Hidrogeno, alquilo inferior C1-6
R5= Alquilo inferior C1-6	R5= Alquilo inferior C1-6
	Págs. Columna 2 del Documento
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula (I) Págs. Columnas 20 a 24 del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, para la reivindicación independiente 1 y su dependiente y la reivindicación 3; no son nuevos los compuestos de fórmula (I) ni sus composiciones farmacéuticas.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En los folios 293 a 296, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 2298; argumentando lo siguiente:

305

1. Altura Inventiva:

Que el examinador basa su análisis de Nivel Inventivo con base a los siguientes documentos:

(D1)= US 6.031.134

(D2)= US 6.071.966

Y al respecto, el solicitante dice:

- ✓ "El examinador realiza un análisis erróneo de la altura inventiva de la solicitud, ya que se limita únicamente a las diferencias existentes entre las anterioridades y la invención sin proporcionar argumentos técnicos que sustenten su objeción".
- ✓ "Es evidente para el examinador que los compuestos de la presente solicitud contienen enlaces insaturados no divulgados por el arte previo. Por tanto el técnico con habilidad ordinaria no podrá encontrar en D1 ó D2 sugerencia alguna".
- ✓ "El examinador deja la sensación que esta llevando a cabo un estudio comparativo retrospectivo de la solicitud".
- ✓ "Para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos D1 y D2; es decir no parte el examinador del problema que existía en la técnica en el momento en que el solicitante presento la solución".

SIC: Con base en lo anterior, esta oficina se permite indicar al solicitante, que con base a este nuevo examen técnico, se realizó un nuevo análisis de patentabilidad al capítulo reivindicatorio que se encuentra en los folios (286 a 288); análisis que encuentra en el punto cinco (5) de éste concepto.

- Tal como se indica en el análisis, el compuesto de fórmula (I) solicitado y su composición farmacéutica, son una selección definida en el documento D1; por lo que la materia reivindicada se encuentra dentro del alcance de D1 para el caso en que U-V-W-X-Y-Z= Ciclohexano.
- Además D1 enseña que la fórmula allí divulgada incluye los compuestos en donde los radicales de la solicitud se encuentran definidos (ver tabla comparativa punto 5.1, (Análisis de patentabilidad-Novedad); lo que confirma que no hay diferencia entre la solicitud y D1, y que la materia reclamada no es nueva al estar incluida ya en D1.

6. Conclusión:

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