

#57051

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-042440- -00003-0000

Fecha: 2008-04-15 16:26:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04-042.440

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE HETEROARILO
COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA
ORL-1."

Solicitante: SCHERING CORPORATION

N. Ref: P2004/000036

RESPUESTA AL OFICIO No. 735 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 14,
DE FECHA 18 DE ENERO DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Las antiguas Reivindicaciones 9-10 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 9 y 10 no son patentables por que reclaman usos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 9 y 10 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO01/07050 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. El Examinador anota que la única diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, es el sustituyente en la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano, que en D1 es fenil y en la presente invención es R⁴-heteroaril. Adicionalmente, el Examinador anota que la sustitución R⁴-heteroaril puede ser encontrada en X¹ en la Tabla 2 de D1, la cual puede ser un heteroaril o un heteroaril R⁸. Adicionalmente, según el examinador una diferencia adicional entre la divulgación de D1 y la presente invención, se encuentra en los compuestos en los que R1 es C₁₋₆ alquil.

El Examinador concluye que teniendo en cuenta las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia podría obtener de manera evidente los compuestos de la presente invención.

b- i) En cuanto a D1, debo subrayar que el Solicitante reconoce la existencia de dicho documento e incluso lo cita como arte previo relacionado a su invención en el Capítulo Descriptivo (ver página 1, línea 13).

ii) Por otra parte, en relación con el nivel inventivo de la presente invención, resulta importante mencionar que si bien es cierto que D1 había divulgado compuestos con un núcleo similar a los compuestos de la presente invención, dicho documento no menciona, o siquiera sugiere que la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-ol, podría ser sustituida por un grupo heteroarilo-sustituído. Por lo tanto, las modificaciones estructurales

107
3

efectuadas para obtener los compuestos de la presente invención y su efecto técnico, no pueden ser calificadas como evidentes para una persona versada en la materia.

De hecho, a partir de la lectura de D1 no es posible extraer ningún tipo de información que hubiese motivado a una persona versada en el arte a efectuar exactamente la sustitución de la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-ol, por un grupo heteroaril-sustituído, y mucho menos que la hubiese llevado a esperar con certeza que los compuestos basados en el núcleo 3-(heteroaril-sustituído)-azabicyclo [3.2.1]-octan-3-ol, serían útiles como ligandos del receptor ORL-1 de nociceptina.

Ahora bien, como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, pequeños cambios estructurales en la configuración molecular pueden resultar en enormes cambios en la actividad biológica de un compuesto dado, hasta el punto que la actividad biológica resulta ser una propiedad impredecible en moléculas nuevas. En este sentido, resulta evidente que la materia objeto de la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de altura inventiva, en tanto que D1 no enseña o siquiera sugiere compuestos 3-(heteroaril-sustituído)-azabicyclo[3.2.1]-octano-3-ol.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en más de 40 países incluyendo las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US6727,254), Gran Bretaña, China y Francia.

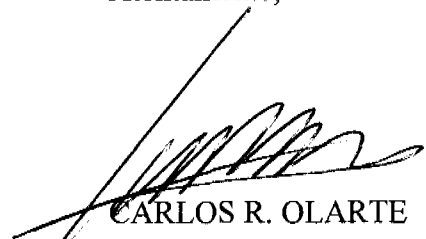
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

A

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas, y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, solicito respetuosamente se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

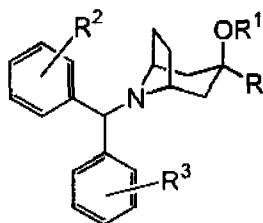
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la fórmula



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual

R es R⁴-heteroarilo o

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² y R³ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃, flúor, cloro, bromo y yodo;

R⁴ representa 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo (C₁-C₆), -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-OR⁵-(CH₂)_n-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHSO₂R⁵, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂OR⁵ y 1-piperazinilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ y

R⁷ es H, alquilo C₁-C₃ o aminoalquilo (C₁-C₃).

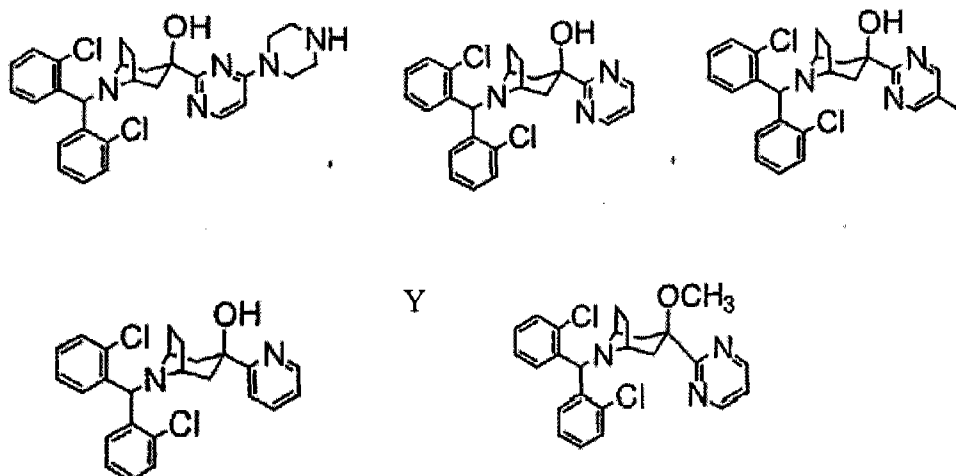
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R es 2-pirimidinilo, 5-etil-2-pirimidinilo, 4-(1-piperazinil)-2-pirimidinilo, 2-piridilo y 6-metoxi-2-piridilo.

110
6

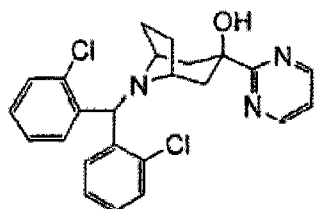
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es H o $-CH_3$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es 2-cloro y R^3 es 2-cloro.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



6. Un compuesto representado por la fórmula:



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la

111
—
7

reivindicación 1. una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 , y agonistas de $GABA_B$ además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-042440-00003-0000

Excmo. 2008-04-15 IN 7608 Dep. 2-20 NULCREACIONE
Nº 11 PATENTILYU Dep. 1-20 FASENACIONALII
Art. 444 RESPUESTA 12000 FOLIOS 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,012
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1493385	14/04/2008	10,450,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 February 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/07050 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/445,
31/46, 45/06, A61P 11/14Ana; 1 Howell Drive, West Orange, NJ 07052 (US). CUSS,
Francis, M.; 14 Byrom Drive, Basking Ridge, NJ 07920
(US).

(21) International Application Number: PCT/US00/01853

(74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough
Corporation, Patent Dept, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(22) International Filing Date: 26 January 2000 (26.01.2000)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CZ, DE, DK, DM,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG,
KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA.

(26) Publication Language: English

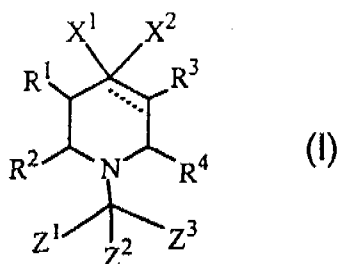
(30) Priority Data:
09/359,771 26 July 1999 (26.07.1999) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(72) Inventors: TULSHIAN, Deen; 4 Saddle Ridge Drive,
Lebanon, NJ 08833 (US). HO, Ginny, D.; 42 Chestnut Hill
Drive, Murray Hill, NJ 07974 (US). SILVERMAN, Lisa,
S.; 214 Hana Road, Edison, NJ 08817 (US). MATASI,
Julius, J.; 129 Spruce Mill Lane, Scotch Plains, NJ 07076
(US). McLEOD, Robbie, L.; 13 Creek Trail, Branchburg,
NJ 08876 (US). HEY, John, A.; 122 Hopper Avenue, Nut-
ley, NJ 07110 (US). CHAPMAN, Richard, W.; 30 Dit-
mars Circle, Somerville, NJ 08876 (US). BERCOVICI,

Published:

— With international search report.

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

(54) Title: NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1 AGONISTS FOR USE IN TREATING COUGH



(57) Abstract: The present invention relates to the use of ORL-1 receptor ag-
onists for the treatment of cough, alone or in combination with one or more
agents for the treatment of cough, allergy or asthma symptoms, in particular
to the use of ORL-1 agonists of formula (I) or a pharmaceutically acceptable
salt or solvate thereof, wherein: the dotted line represents an optional double
bond; X¹ is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or hetero-
cycloalkyl; X² is -CHO, -CN, optionally substituted amino, alkyl, or aryl; or X¹
is optionally substituted benzofused heterocyclyl and X² is hydrogen; or X¹ and
X² together form an optionally benzofused spiro heterocyclyl group R¹, R², R³
and R⁴ are independently H and alkyl, or (R¹ and R⁴) or (R² and R³) or (R¹
and R³) or (R² and R⁴) together can form an alkylene bridge of 1 to 3 carbon
atoms; Z¹ is optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or hetero-
cycloalkyl, or -CO₂(alkyl or substituted amino) or CN; Z² is H or Z¹; Z³ is H or

alkyl; or Z¹, Z² and Z³, together with the carbon to which they are attached, form bicyclic saturated or unsaturated rings.

				C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O:HCl ESI 441 (47), 195 (100)
				C ₂₈ H ₃₂ N ₃ O:HCl ESI 428 (41), 195 (100)
	OH			C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O FAB 469.2 (30), 235.1 (100)
	OH			C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S CI 549.15 (69), 548.15 (37), 547.15 (100)
	OH			C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 549 (60), 547.1 (87)
	OH			C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 535 (78), 533 (100)
	OH			C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 523 (25)
	OH			C ₃₀ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O FAB 524.40 (20), 330.3 (100)
	OH			C ₃₆ H ₃₉ Cl ₂ N ₃ O FAB 600.5 (50), 330.4 (70)
	OH			C ₂₅ H ₂₇ BrN ₂ O FAB 453.2 (100), 245 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ N ₂ F ₂ O FAB 410.2 (25), 409.2 (100), 203.2 (50)
	OH			C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O FAB 401.2 (95), 195 (100)

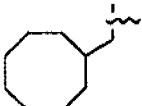
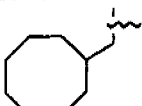
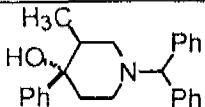
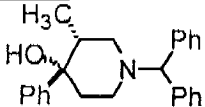
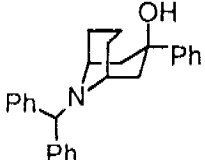
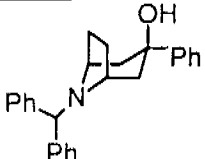
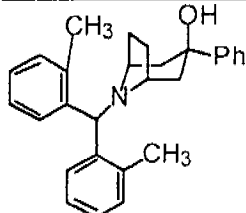
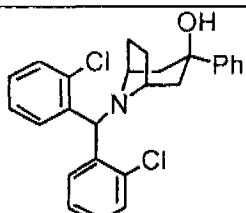
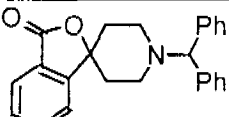
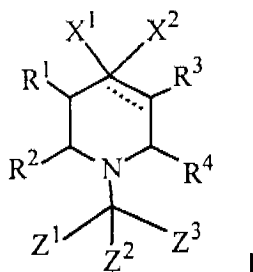
H		$C_{22}H_{33}N_3O$ ESI 356.1 (100), 171.1 (5)
		$C_{24}H_{37}N_3O$ ESI 370.1 (100), 247.1 (20)

Table 7
compounds of the formulas shown, wherein Ph is phenyl

Compound	Physical Data
	$C_{25}H_{27}NO.HCl$ ESI 358.1 (44.50), 167.0 (100)
	$C_{25}H_{27}NO.HCl$ FAB 358.2 (100), 232.1 (23.70)
	$C_{27}H_{29}NO.HCl$ CI 348.20 (58), 366.25 (48)
	$C_{26}H_{27}NO.HCl$ FAB 370.1 (100), 167.0 (100)
	$C_{28}H_{31}NO.HCl$ FAB 398.1 (100), 195.1 (98)
	$C_{26}H_{25}NOCl_2.HCl$ FAB 440.1 (65), 438.0 (100), 236.9 (38), 234.9 (60)
	$C_{25}H_{23}NO_2.HCl$ FAB 370.2 (100), 292.2 (18)

WHAT IS CLAIMED IS:

1. The use of an ORL-1 receptor agonist, alone or in combination with one or more agents for treating cough, allergy or asthma symptoms, to treat
- 5 cough.
2. The use of claim 1 wherein the ORL-1 agonist is selected from:
 - a) a compound represented by the formula



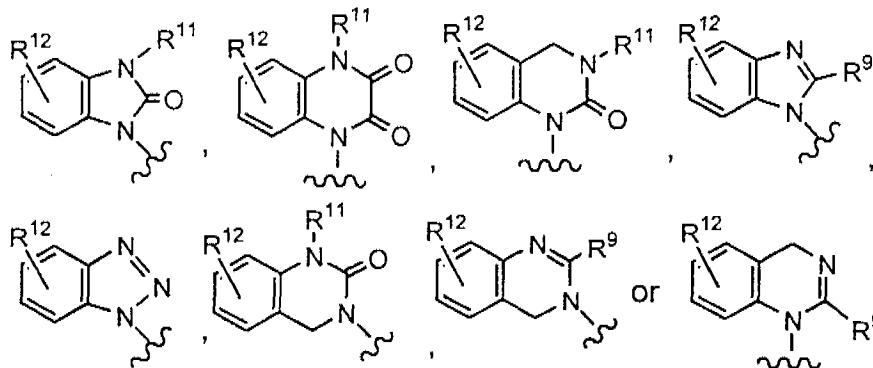
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dotted line represents an optional double bond;

X¹ is R⁵-(C₁-C₁₂)alkyl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁷-aryl, R⁸-heteroaryl or R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl;

X² is -CHO, -CN, -NHC(=NR²⁶)NHR²⁶, -CH(=NOR²⁶), -NHR²⁶, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkenyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkynyl, -(CH₂)_vOR¹³, -(CH₂)_vCOOR²⁷, -(CH₂)_vCONR¹⁴R¹⁵, -(CH₂)_vNR²¹R²² or -(CH₂)_vNHC(O)R²¹, wherein v is zero, 1, 2 or 3 and wherein q is 1 to 3 and a is 1 or 2;

or X¹ is:

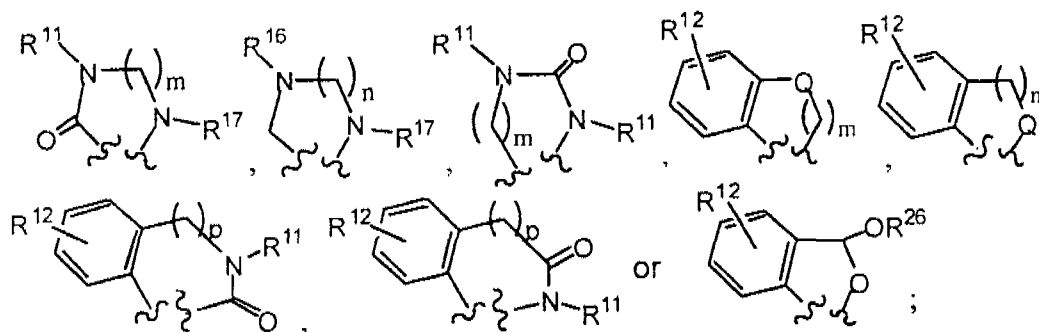


and X² is hydrogen;

or X¹ and X² together form a spiro group of the formula

112
114

-77-



m is 1 or 2;

n is 1, 2 or 3, provided that when n is 1, one of R¹⁶ and R¹⁷ is -C(O)R²⁸;

5 p is 0 or 1;

Q is -CH₂-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- or -NR¹⁷-;

R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)alkyl, or (R¹ and R⁴) or (R² and R³) or (R¹ and R³) or (R² and R⁴) together can form an alkylene bridge of 1 to 3 carbon atoms;

R⁵ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, R⁷-aryl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁸-heteroaryl, R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl, -NR¹⁹R²⁰, -OR¹³ and -S(O)₀₋₂R¹³;

15 R⁶ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, -NR¹⁹R²⁰, -OR¹³ and -SR¹³;

R⁷ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, R²⁵-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, -CN, -CF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -OCF₃, -NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R¹⁹, -SO₂N(R²⁶)₂, -SO₂R¹⁹, -SOR¹⁹, -SR¹⁹, -NO₂, -CONR¹⁹R²⁰, -NR²⁰COR¹⁹, -COR¹⁹, -COCF₃, -OCOR¹⁹, -OCO₂R¹⁹, -COOR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NHCOOC(CH₃)₃, -(C₁-C₆)alkyl-NHCOCF₃, -(C₁-C₆)alkyl-NHSO₂-(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-NHCONH-(C₁-C₆)alkyl or -(CH₂)_f-N₂, wherein f is 0 to 6; or R⁷ substituents on adjacent ring carbon atoms may together form a methylenedioxy or ethylenedioxy ring;

25 R⁸ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, R²⁵-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, -CN, -CF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -OCF₃, -NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-

-78-

NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R¹⁹, -SO₂N(R²⁶)₂, -NO₂, -CONR¹⁹R²⁰, -NR²⁰COR¹⁹, -COR¹⁹, -OCOR¹⁹, -OCO₂R¹⁹ and -COOR¹⁹;

R⁹ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, halo, -OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰, -NHCN, -SR¹⁹ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

5 R¹⁰ is H, (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R¹¹ is independently selected from the group consisting of H, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₁₂)cycloalkyl,

-(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰ and $-(CH_2)_q-N\left(\text{cyclopentyl}\right)_a$,

10 wherein q and a are as defined above;

R¹² is H, (C₁-C₆)alkyl, halo, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R¹³ is H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

15 R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting

of H, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl and $-(CH_2)_q-C(=O)-N\left(\text{cyclopentyl}\right)_a$, wherein q and a are as defined above;

20 R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of hydrogen, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁸-heteroaryl, R⁸-heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R²⁸, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₇)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹ and -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

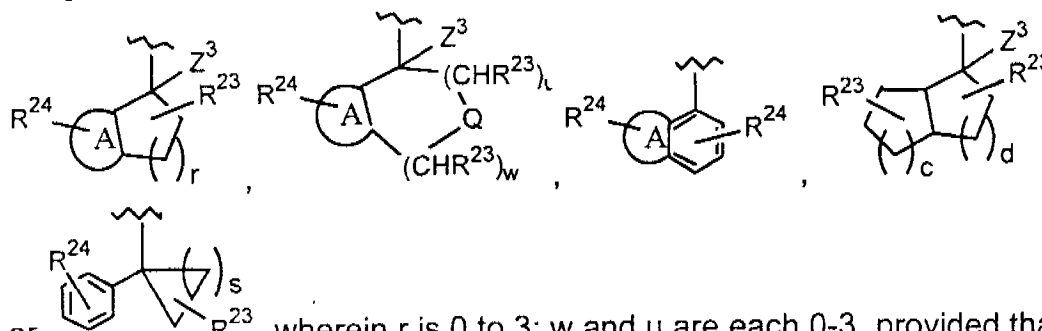
25 R²¹ and R²² are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)heterocycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₇)-heterocycloalkyl, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁸-heteroaryl(C₁-C₁₂)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl and -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl;

30 R¹⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Z¹ is R⁵-(C₁-C₁₂)alkyl, R⁷-aryl, R⁸-heteroaryl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl, -CO₂(C₁-C₆)alkyl, CN or -

119
719

$C(O)NR^{19}R^{20}$; Z^2 is hydrogen or Z^1 ; Z^3 is hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$; or Z^1 , Z^2 and Z^3 , together with the carbon to which they are attached, form the group



5 or $(CHR^{23})_s$, wherein r is 0 to 3; w and u are each 0-3, provided that the sum of w and u is 1-3; c and d are independently 1 or 2; s is 1 to 5; and ring A is a fused R^7 -phenyl or R^8 -heteroaryl ring;

R^{23} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6)alkyl$, $-OR^{19}$, $-(C_1-C_6)alkyl-OR^{19}$, $-NR^{19}R^{20}$ and -
10 $(C_1-C_6)alkyl-NR^{19}R^{20}$;

R^{24} is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R^{23} , $-CF_3$, $-OCF_3$, NO_2 or halo, or R^{24} substituents on adjacent ring carbon atoms may together form a methylenedioxy or ethylenedioxy ring;

15 R^{25} is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$ and halo;

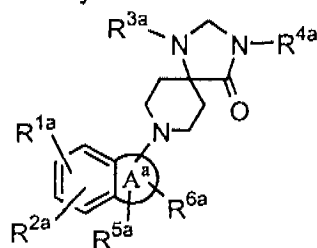
R^{26} is independently selected from the group consisting of H, $(C_1-C_6)alkyl$ and $R^{25}-C_6H_4-CH_2-$;

R^{27} is H, $(C_1-C_6)alkyl$, R^7 -aryl $(C_1-C_6)alkyl$, or $(C_3-C_{12})cycloalkyl$;

20 and

R^{28} is $(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkyl(C_3-C_{12})cycloalkyl$, R^7 -aryl, R^7 -aryl- $(C_1-C_6)alkyl$, R^8 -heteroaryl, $-(C_1-C_6)alkyl-NR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6)alkyl-OR^{19}$ or $-(C_1-C_6)alkyl-SR^{19}$;

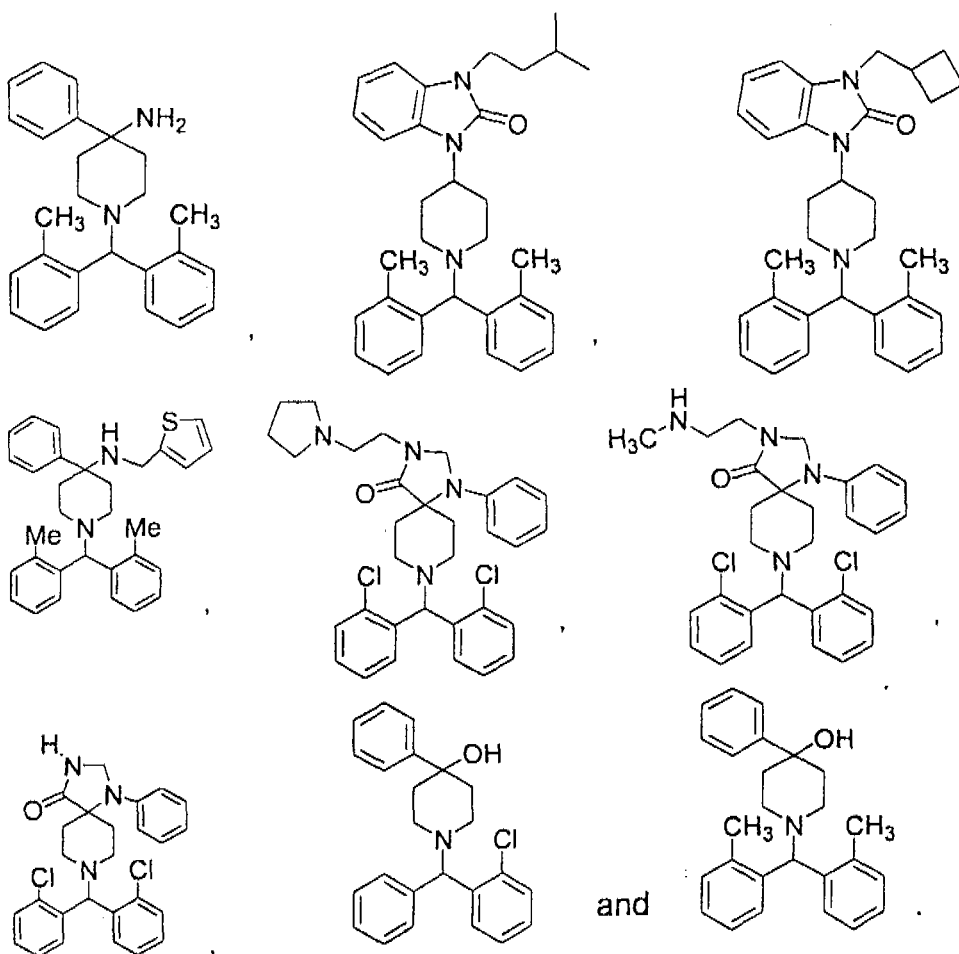
b) a compound represented by the formula II



25

wherein

-86-



10. The use of claim 1 wherein the agents for treating cough, allergy or asthma symptoms are selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H₃ inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, decongestants, NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists, and GABA_B agonists.
11. The use of an ORL-1 receptor agonist, alone or in combination with one or more agents for treating cough, allergy or asthma symptoms, for the manufacture of a medicament for treating cough.
12. A pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of a nociceptin receptor ORL-1 agonist; a therapeutically effective amount of one or more agents selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene

121
721

-87-

inhibitors, H_2 inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, decongestants, NK_1 , NK_2 and NK_3 tachykinin receptor antagonists, and $GABA_B$ agonists; and a pharmaceutically acceptable carrier.

5



No. 04-042440- -00003-0000

Fecha: 2008-04-15 16:26:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 8

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04-042.440

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE HETEROARILO
COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA
ORL-1."

Solicitante: SCHERING CORPORATION

N. Ref: P2004/000036

RESPUESTA AL OFICIO No. 735 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 14,
DE FECHA 18 DE ENERO DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Las antiguas Reivindicaciones 9-10 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 9 y 10 no son patentables por que reclaman usos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 9 y 10 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO01/07050 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. El Examinador anota que la única diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, es el sustituyente en la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano, que en D1 es fenil y en la presente invención es R⁴-heteroaril. Adicionalmente, el Examinador anota que la sustitución R⁴-heteroaril puede ser encontrada en X¹ en la Tabla 2 de D1, la cual puede ser un heteroaril o un heteroaril R⁸. Adicionalmente, según el examinador una diferencia adicional entre la divulgación de D1 y la presente invención, se encuentra en los compuestos en los que R1 es C₁₋₆ alquil.

El Examinador concluye que teniendo en cuenta las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia podría obtener de manera evidente los compuestos de la presente invención.

b- i) En cuanto a D1, debo subrayar que el Solicitante reconoce la existencia de dicho documento e incluso lo cita como arte previo relacionado a su invención en el Capítulo Descriptivo (ver página 1, línea 13).

ii) Por otra parte, en relación con el nivel inventivo de la presente invención, resulta importante mencionar que si bien es cierto que D1 había divulgado compuestos con un núcleo similar a los compuestos de la presente invención, dicho documento no menciona, o siquiera sugiere que la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-ol, podría ser sustituida por un grupo heteroarilo-sustituído. Por lo tanto, las modificaciones estructurales

107
3

efectuadas para obtener los compuestos de la presente invención y su efecto técnico, no pueden ser calificadas como evidentes para una persona versada en la materia.

De hecho, a partir de la lectura de D1 no es posible extraer ningún tipo de información que hubiese motivado a una persona versada en el arte a efectuar exactamente la sustitución de la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-ol, por un grupo heteroaril-sustituído, y mucho menos que la hubiese llevado a esperar con certeza que los compuestos basados en el núcleo 3-(heteroaril-sustituído)-azabicyclo [3.2.1]-octan-3-ol, serían útiles como ligandos del receptor ORL-1 de nociceptina.

Ahora bien, como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, pequeños cambios estructurales en la configuración molecular pueden resultar en enormes cambios en la actividad biológica de un compuesto dado, hasta el punto que la actividad biológica resulta ser una propiedad impredecible en moléculas nuevas. En este sentido, resulta evidente que la materia objeto de la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de altura inventiva, en tanto que D1 no enseña o siquiera sugiere compuestos 3-(heteroaril-sustituído)-azabicyclo[3.2.1]-octano-3-ol.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en más de 40 países incluyendo las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US6727,254), Gran Bretaña, China y Francia.

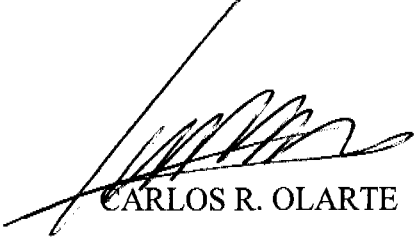
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

A

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas, y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, solicito respetuosamente se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

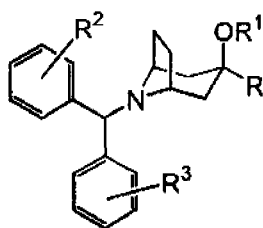
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la fórmula



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual

R es R⁴-heteroarilo o

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² y R³ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃, flúor, cloro, bromo y yodo;

R⁴ representa 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo (C₁-C₆), -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-OR⁵-(CH₂)_n-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHSO₂R⁵, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂OR⁵ y 1-piperazinilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ y

R⁷ es H, alquilo C₁-C₃ o aminoalquilo (C₁-C₃).

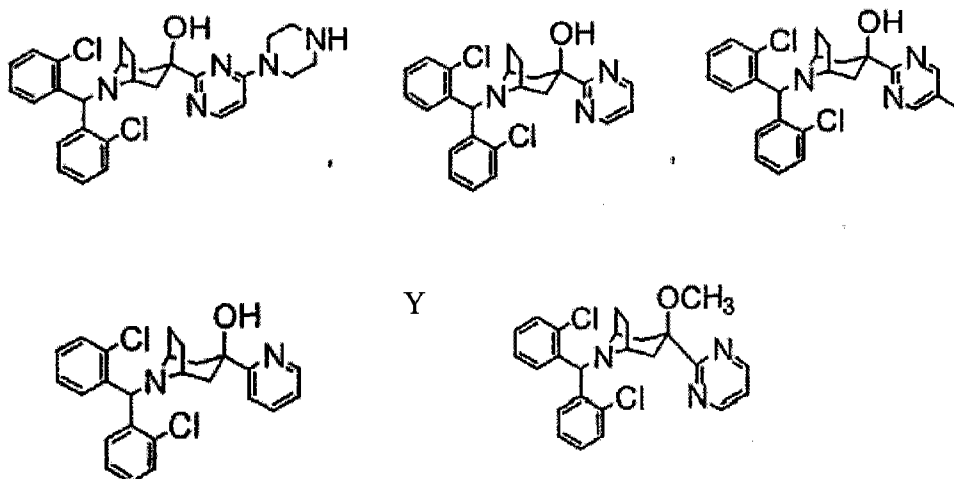
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R es 2-pirimidinilo, 5-etil-2-pirimidinilo, 4-(1-piperazinil)-2-pirimidinilo, 2-piridilo y 6-metoxi-2-piridilo.

6

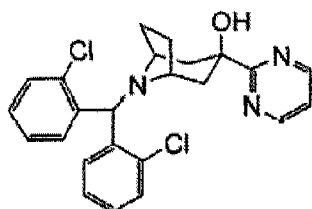
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es H o $-CH_3$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es 2-cloro y R^3 es 2-cloro.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



6. Un compuesto representado por la fórmula:



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la

111
7

reivindicación 1. una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de H₃, agonistas del receptor β-adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α-adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃, y agonistas de GABA_B además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

B 112
112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-042440-00003-0000

1999-2008 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
1999-2008 PATENTE DE MARCA Y LEMA NACIONAL
Art. 441 RESPUESTA A LA CONSULTA No. 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,012
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483385	14/04/2008	10,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 February 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/07050 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/445,
31/46, 45/06, A61P 11/14Ana; 1 Howell Drive, West Orange, NJ 07052 (US). CUSS,
Francis, M.; 14 Byrom Drive, Basking Ridge, NJ 07920
(US).

(21) International Application Number: PCT/US00/01853

(22) International Filing Date: 26 January 2000 (26.01.2000)

(74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough
Corporation, Patent Dept. K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

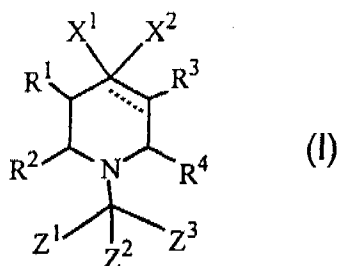
(30) Priority Data:
09/359,771 26 July 1999 (26.07.1999) US(81) Designated States (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CZ, DE, DK, DM,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG,
KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA.(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(72) Inventors: TULSHIAN, Deen; 4 Saddle Ridge Drive,
Lebanon, NJ 08833 (US). HO, Ginny, D.; 42 Chestnut Hill
Drive, Murray Hill, NJ 07974 (US). SILVERMAN, Lisa,
S.; 214 Hana Road, Edison, NJ 08817 (US). MATASI,
Julius, J.; 129 Spruce Mill Lane, Scotch Plains, NJ 07076
(US). McLEOD, Robbie, L.; 13 Creek Trail, Branchburg,
NJ 08876 (US). HEY, John, A.; 122 Hopper Avenue, Nut-
ley, NJ 07110 (US). CHAPMAN, Richard, W.; 30 Dit-
mars Circle, Somerville, NJ 08876 (US). BERCOVICI,

Published:

— With international search report.

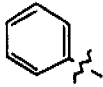
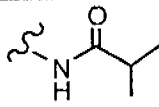
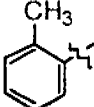
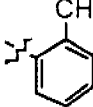
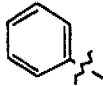
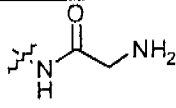
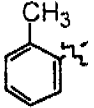
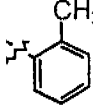
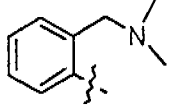
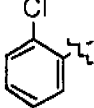
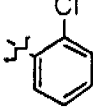
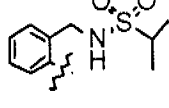
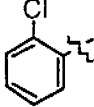
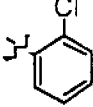
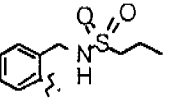
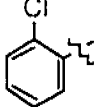
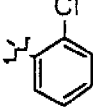
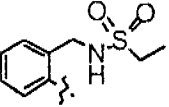
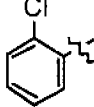
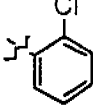
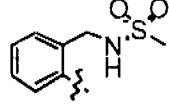
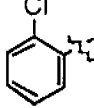
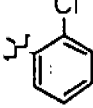
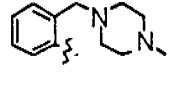
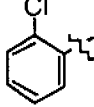
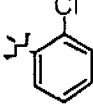
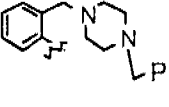
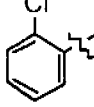
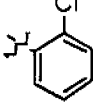
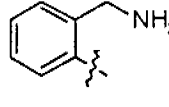
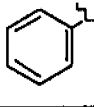
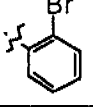
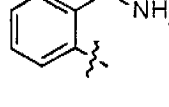
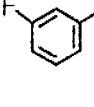
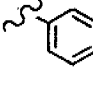
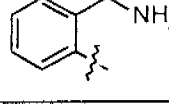
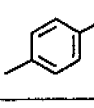
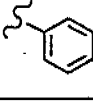
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1 AGONISTS FOR USE IN TREATING COUGH



(57) Abstract: The present invention relates to the use of ORL-1 receptor agonists for the treatment of cough, alone or in combination with one or more agents for the treatment of cough, allergy or asthma symptoms, in particular to the use of ORL-1 agonists of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein: the dotted line represents an optional double bond; X¹ is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocycloalkyl; X² is -CHO, -CN, optionally substituted amino, alkyl, or aryl; or X¹ is optionally substituted benzofused heterocyclyl and X² is hydrogen; or X¹ and X² together form an optionally benzofused spiro heterocyclyl group R¹, R², R³ and R⁴ are independently H and alkyl, or (R¹ and R⁴) or (R² and R³) or (R¹ and R³) or (R² and R⁴) together can form an alkylene bridge of 1 to 3 carbon atoms; Z¹ is optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, or -CO₂(alkyl or substituted amino) or CN; Z² is H or Z¹; Z³ is H or alkyl; or Z¹, Z² and Z³, together with the carbon to which they are attached, form bicyclic saturated or unsaturated rings.

WO 01/07050 A1

				C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O:HCl ESI 441 (47), 195 (100)
				C ₂₈ H ₃₂ N ₃ O:HCl ESI 428 (41), 195 (100)
	OH			C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O FAB 469.2 (30), 235.1 (100)
	OH			C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S CI 549.15 (69), 548.15 (37), 547.15 (100)
	OH			C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 549 (60), 547.1 (87)
	OH			C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 535 (78), 533 (100)
	OH			C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 523 (25)
	OH			C ₃₀ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O FAB 524.40(20), 330.3 (100)
	OH			C ₃₆ H ₃₉ Cl ₂ N ₃ O FAB 600.5 (50), 330.4 (70)
	OH			C ₂₅ H ₂₇ BrN ₂ O FAB 453.2 (100), 245 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ N ₂ F ₂ O FAB 410.2 (25), 409.2 (100), 203.2 (50)
	OH			C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O FAB 401.2 (95), 195 (100)

H		$C_{22}H_{33}N_3O$ ESI 356.1 (100), 171.1 (5)
		$C_{24}H_{37}N_3O$ ESI 370.1 (100), 247.1 (20)

Table 7
compounds of the formulas shown, wherein Ph is phenyl

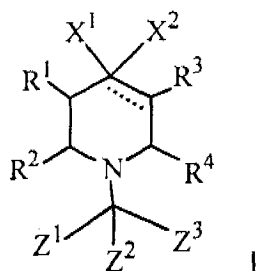
Compound	Physical Data
	$C_{25}H_{27}NO.HCl$ ESI 358.1 (44.50), 167.0 (100)
	$C_{25}H_{27}NO.HCl$ FAB 358.2 (100), 232.1 (23.70)
	$C_{27}H_{29}NO.HCl$ CI 348.20 (58), 366.25 (48)
	$C_{26}H_{27}NO.HCl$ FAB 370.1 (100), 167.0 (100)
	$C_{28}H_{31}NO.HCl$ FAB 398.1 (100), 195.1 (98)
	$C_{26}H_{25}NOCl_2.HCl$ FAB 440.1 (65), 438.0 (100), 236.9 (38), 234.9 (60)
	$C_{25}H_{23}NO_2.HCl$ FAB 370.2 (100), 292.2 (18)

WHAT IS CLAIMED IS:

1. The use of an ORL-1 receptor agonist, alone or in combination with one or more agents for treating cough, allergy or asthma symptoms, to treat
5 cough.

2. The use of claim 1 wherein the ORL-1 agonist is selected from:

a) a compound represented by the formula



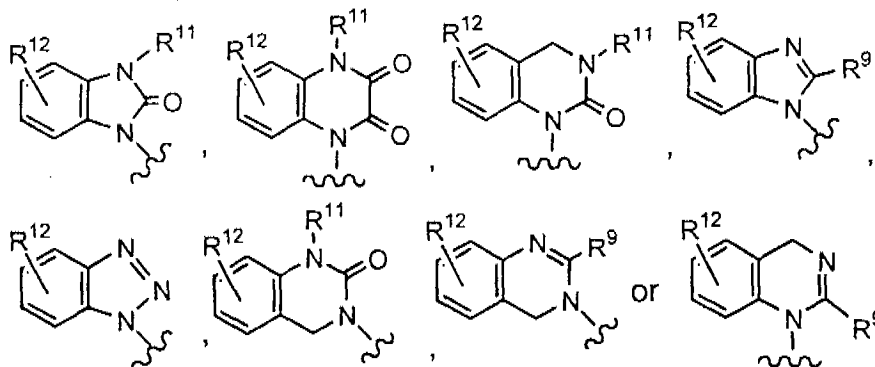
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dotted line represents an optional double bond;

X1 is R⁵-(C₁-C₁₂)alkyl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁷-aryl, R⁸-heteroaryl or R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl;

X2 is -CHO, -CN, -NHC(=NR²⁶)NHR²⁶, -CH(=NOR²⁶), -NHR²⁶, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkenyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkynyl, -(CH₂)_vOR¹³, -(CH₂)_vCOOR²⁷, -(CH₂)_vCONR¹⁴R¹⁵, -(CH₂)_vNR²¹R²² or -(CH₂)_vNHC(O)R²¹, wherein v is zero, 1, 2 or 3 and wherein q is 1 to 3 and a is 1 or 2;

or X1 is:

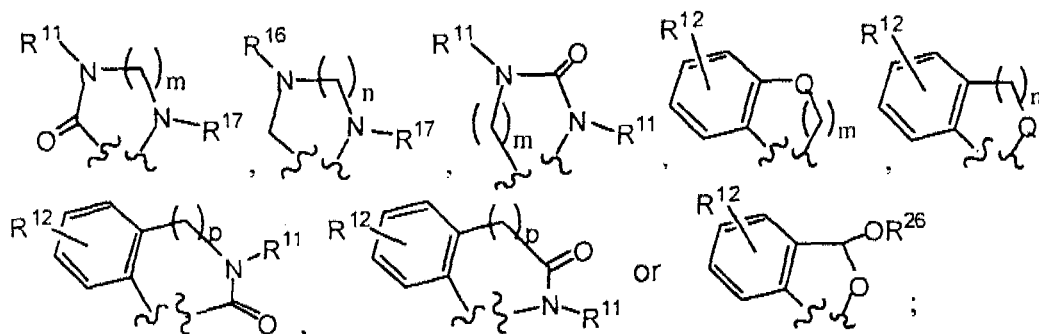


and X2 is hydrogen;

or X1 and X2 together form a spiro group of the formula

112
174

-77-



m is 1 or 2;

n is 1, 2 or 3, provided that when n is 1, one of R¹⁶ and R¹⁷ is -C(O)R²⁸;

5 p is 0 or 1;

Q is -CH₂-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- or -NR¹⁷-;

R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)alkyl, or (R¹ and R⁴) or (R² and R³) or (R¹ and R³) or (R² and R⁴) together can form an alkylene bridge of 1 to 3 carbon atoms;

R⁵ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, R⁷-aryl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁸-heteroaryl, R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl, -NR¹⁹R²⁰, -OR¹³ and -S(O)₀₋₂R¹³;

15 R⁶ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, -NR¹⁹R²⁰, -OR¹³ and -SR¹³;

R⁷ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, R²⁵-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, -CN, -CF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -OCF₃, -NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R¹⁹, -SO₂N(R²⁶)₂, -SO₂R¹⁹, -SOR¹⁹, -SR¹⁹, -NO₂, -CONR¹⁹R²⁰, -NR²⁰COR¹⁹, -COR¹⁹, -COCF₃, -OCOR¹⁹, -OCO₂R¹⁹, -COOR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NHCOOC(CH₃)₃, -(C₁-C₆)alkyl-NHCOCF₃, -(C₁-C₆)alkyl-NHSO₂-(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-NHCONH-(C₁-C₆)alkyl or -(CH₂)_f-N₂, wherein f is 0 to 6; or R⁷ substituents on adjacent ring carbon atoms may together form a methylenedioxy or ethylenedioxy ring;

25 R⁸ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, R²⁵-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, -CN, -CF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -OCF₃, -NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-

-78-

NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R¹⁹, -SO₂N(R²⁶)₂, -NO₂, -CONR¹⁹R²⁰, -NR²⁰COR¹⁹, -COR¹⁹, -OCOR¹⁹, -OCO₂R¹⁹ and -COOR¹⁹;

R⁹ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, halo, -OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰, -NHCN, -SR¹⁹ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

5 R¹⁰ is H, (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R¹¹ is independently selected from the group consisting of H, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₁₂)cycloalkyl,

-(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰ and $-(CH_2)_q-N\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \bigg)_a$,

10 wherein q and a are as defined above;

R¹² is H, (C₁-C₆)alkyl, halo, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R¹³ is H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

15 R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting

of H, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl and $-(CH_2)_q-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \bigg)_a$, wherein q and a are as defined above;

20 R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of hydrogen, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁸-heteroaryl, R⁸-heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R²⁸, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₇)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹ and -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

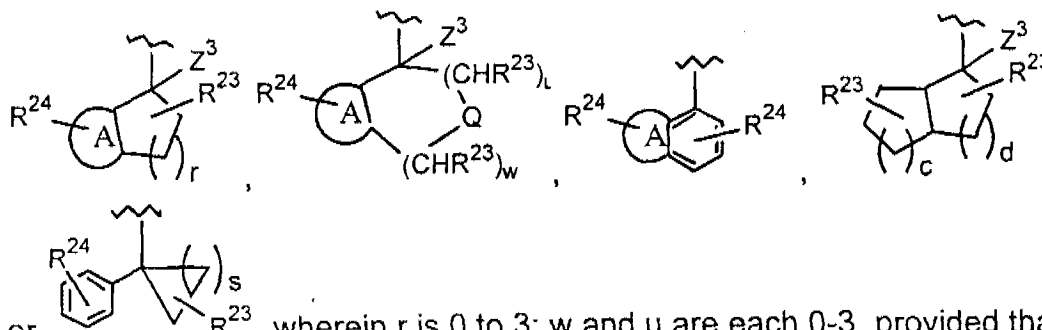
25 R²¹ and R²² are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)heterocycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₇)-heterocycloalkyl, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁸-heteroaryl(C₁-C₁₂)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl and -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl;

30 R¹⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Z¹ is R⁵-(C₁-C₁₂)alkyl, R⁷-aryl, R⁸-heteroaryl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl, -CO₂(C₁-C₆)alkyl, CN or -

119

C(O)NR¹⁹R²⁰; Z² is hydrogen or Z¹; Z³ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or Z¹, Z² and Z³, together with the carbon to which they are attached, form the group



5 or , wherein r is 0 to 3; w and u are each 0-3, provided that the sum of w and u is 1-3; c and d are independently 1 or 2; s is 1 to 5; and ring A is a fused R⁷-phenyl or R⁸-heteroaryl ring;

R²³ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ and -
10 (C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R²⁴ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R²³, -CF₃, -OCF₃, NO₂ or halo, or R²⁴ substituents on adjacent ring carbon atoms may together form a methylenedioxy or ethylenedioxy ring;

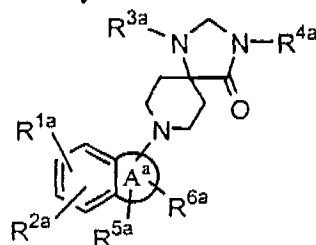
15 R²⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and halo;

R²⁶ is independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and R²⁵-C₆H₄-CH₂-;

R²⁷ is H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, or (C₃-C₁₂)cycloalkyl;
20 and

R²⁸ is (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁷-aryl, R⁷-aryl-(C₁-C₆)alkyl, R⁸-heteroaryl, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹ or -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

b) a compound represented by the formula II

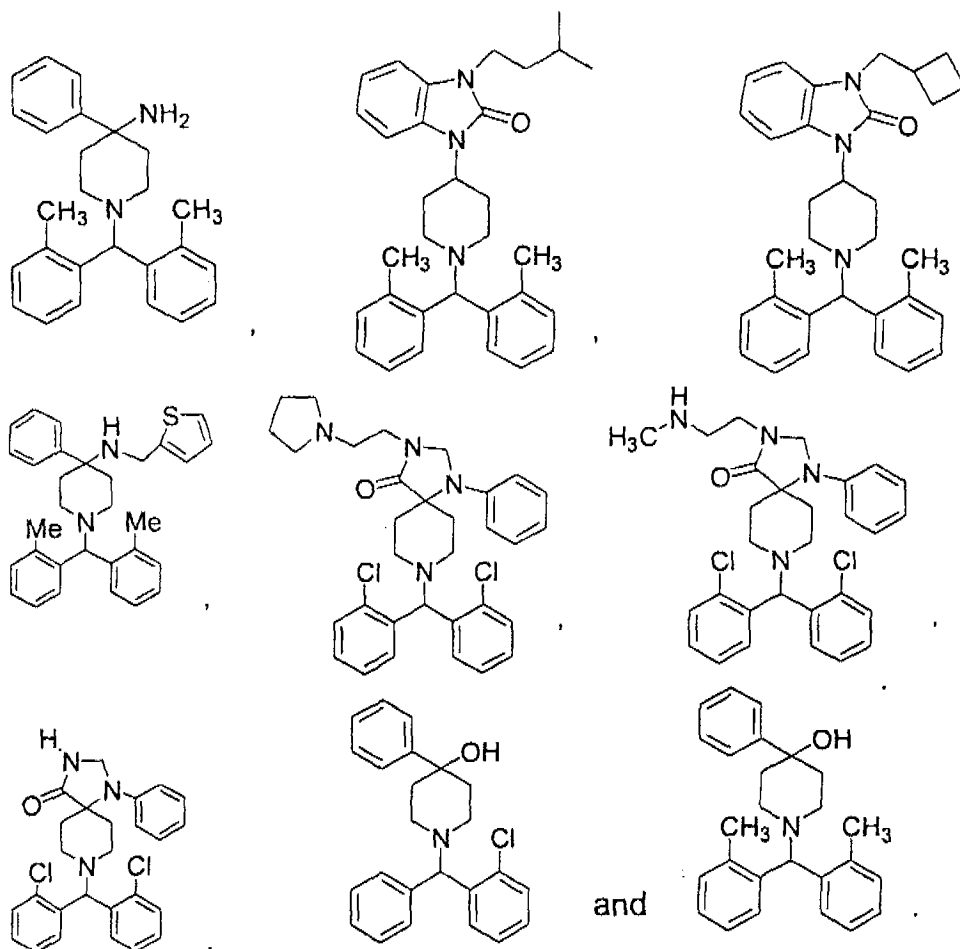


25

wherein

120
720

-86-



10. The use of claim 1 wherein the agents for treating cough, allergy or asthma symptoms are selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H₃ inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, decongestants, NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists, and GABA_B agonists.
11. The use of an ORL-1 receptor agonist, alone or in combination with one or more agents for treating cough, allergy or asthma symptoms, for the manufacture of a medicament for treating cough.
12. A pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of a nociceptin receptor ORL-1 agonist; a therapeutically effective amount of one or more agents selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene

- inhibitors, H_2 inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, decongestants, NK_1 , NK_2 and NK_3 tachykinin receptor antagonists, and $GABA_B$ agonists; and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5

~~122~~
122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-042440
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	7062
	Folios	14

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/US02/35539</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>06 de Noviembre de 2002</u>		

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: 36 a 76 y 80 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 77 a 79 como se radicó inicialmente
Folios 109 a 111 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 01
07 de Noviembre de 2001, US, 60/333,284
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 105 a 108

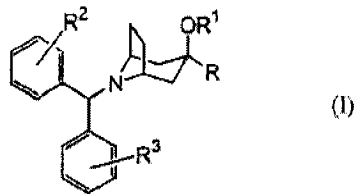
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 07 de Noviembre de 2001 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"DERIVADOS DE HETEROARILLO COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA ORL-1"** Folio 1.

- 423723
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos de fórmula I



Reivindicación 1-6: Un compuesto
Reivindicación 7-8: Una composición

El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos para el tratamiento de la tos, el dolor, la ansiedad, el asma, el abuso del alcohol o la depresión.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K31/46, C07D451/06

4. De la solicitud de Patente (según el caso)

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- No se encontraron datos comparativos con los compuestos previamente divulgados que demuestren su aporte al estado de la técnica, y el efecto inesperado alcanzado

5. 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: 07 de Noviembre de 2001

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 07/11/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/07050	"Nociceptin receptor ORL-1 agonists for use in treating cough"	01/02/2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 se refiere a un compuesto representado por la fórmula:



No. 04-042440- -00003-0000

Fecha: 2008-04-15 16:26:26 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 11 PATENTLIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04-042.440

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE HETEROARILO
COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA
ORL-1."

Solicitante: SCHERING CORPORATION

N. Ref: P2004/000036

RESPUESTA AL OFICIO No. 735 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 14,
DE FECHA 18 DE ENERO DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Las antiguas Reivindicaciones 9-10 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 9 y 10 no son patentables por que reclaman usos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 9 y 10 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO01/07050 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. El Examinador anota que la única diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, es el sustituyente en la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano, que en D1 es fenil y en la presente invención es R⁴-heteroaril. Adicionalmente, el Examinador anota que la sustitución R⁴-heteroaril puede ser encontrada en X¹ en la Tabla 2 de D1, la cual puede ser un heteroaril o un heteroaril R⁸. Adicionalmente, según el examinador una diferencia adicional entre la divulgación de D1 y la presente invención, se encuentra en los compuestos en los que R1 es C₁₋₆ alquil.

El Examinador concluye que teniendo en cuenta las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia podría obtener de manera evidente los compuestos de la presente invención.

b- i) En cuanto a D1, debo subrayar que el Solicitante reconoce la existencia de dicho documento e incluso lo cita como arte previo relacionado a su invención en el Capítulo Descriptivo (ver página 1, línea 13).

ii) Por otra parte, en relación con el nivel inventivo de la presente invención, resulta importante mencionar que si bien es cierto que D1 había divulgado compuestos con un núcleo similar a los compuestos de la presente invención, dicho documento no menciona, o siquiera sugiere que la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-ol, podría ser sustituida por un grupo heteroarilo-sustituído. Por lo tanto, las modificaciones estructurales

efectuadas para obtener los compuestos de la presente invención y su efecto técnico, no pueden ser calificadas como evidentes para una persona versada en la materia.

De hecho, a partir de la lectura de D1 no es posible extraer ningún tipo de información que hubiese motivado a una persona versada en el arte a efectuar exactamente la sustitución de la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-ol, por un grupo heteroaril-sustituído, y mucho menos que la hubiese llevado a esperar con certeza que los compuestos basados en el núcleo 3-(heteroaril-sustituído)-azabicyclo [3.2.1]-octan-3-ol, serían útiles como ligandos del receptor ORL-1 de nociceptina.

Ahora bien, como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, pequeños cambios estructurales en la configuración molecular pueden resultar en enormes cambios en la actividad biológica de un compuesto dado, hasta el punto que la actividad biológica resulta ser una propiedad impredecible en moléculas nuevas. En este sentido, resulta evidente que la materia objeto de la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de altura inventiva, en tanto que D1 no enseña o siquiera sugiere compuestos 3-(heteroaril-sustituído)-azabicyclo[3.2.1]-octano-3-ol.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en más de 40 países incluyendo las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US6727,254), Gran Bretaña, China y Francia.

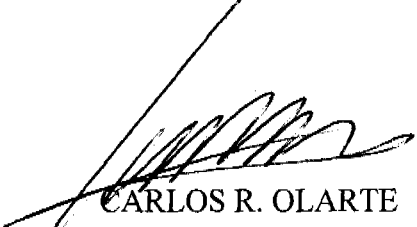
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

A

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas, y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, solicito respetuosamente se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

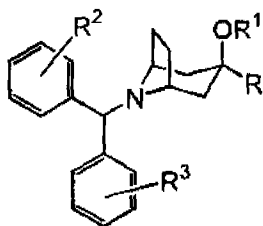
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

5

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la fórmula



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual

R es R⁴-heteroarilo o

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² y R³ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃, flúor, cloro, bromo y yodo;

R⁴ representa 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo (C₁-C₆), -CN, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_n-OR⁵-(CH₂)_n-NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHSO₂R⁵, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂NR⁵R⁶, -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁷, -(CH₂)_n-NH(CH₂)₂OR⁵ y 1-piperazinilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ y

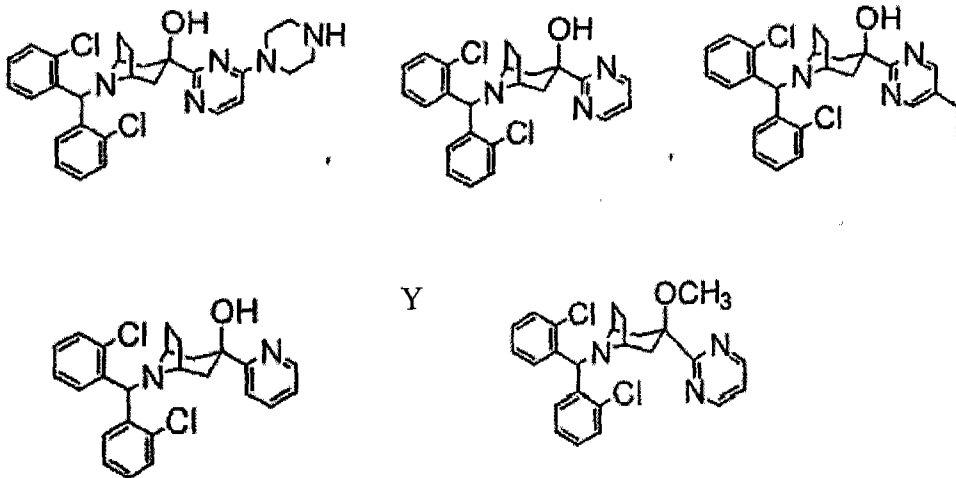
R⁷ es H, alquilo C₁-C₃ o aminoalquilo (C₁-C₃).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R es 2-pirimidinilo, 5-etil-2-pirimidinilo, 4-(1-piperazinil)-2-pirimidinilo, 2-piridilo y 6-metoxi-2-piridilo.

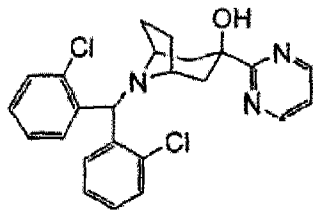
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es H o $-CH_3$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^2 es 2-cloro y R^3 es 2-cloro.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en



6. Un compuesto representado por la fórmula:



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la

reivindicación 1. una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: antihistamínicos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de los leucotrienos, inhibidores de H_3 , agonistas del receptor β -adrenérgico, derivados de xantina, agonistas del receptor α -adrenérgico, estabilizadores de mastocitos, antitusivos, expectorantes, antagonistas de los receptores de taquiquinina NK_1 , NK_2 y NK_3 , y agonistas de $GABA_B$ además de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

B 112
112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-042440 - 00003-0000

RECIBO 2008 CAJAS INVENTARIO DEP. 2020 NUL. CREACIONES
L. 11 PATENTE L. 11 PATENTE L. 11 PATENTE L. 11 PATENTE L. 11 PATENTE
Art. 444 RESPONSA. 112008 - PORS. 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,012
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1493385	14/04/2008	10,450,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

DI, 113
113(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 February 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/07050 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/445,
31/46, 45/06, A61P 11/14Ana; 1 Howell Drive, West Orange, NJ 07052 (US). CUSS,
Francis, M.; 14 Byrom Drive, Basking Ridge, NJ 07920
(US).

(21) International Application Number: PCT/US00/01853

(22) International Filing Date: 26 January 2000 (26.01.2000)

(25) Filing Language: English

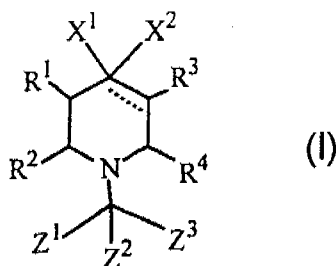
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/359,771 26 July 1999 (26.07.1999) US(74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough
Corporation, Patent Dept. K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(81) Designated States (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CZ, DE, DK, DM,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG,
KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA.(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(US).(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(72) Inventors: TULSHIAN, Deen; 4 Saddle Ridge Drive,
Lebanon, NJ 08833 (US). HO, Ginny, D.; 42 Chestnut Hill
Drive, Murray Hill, NJ 07974 (US). SILVERMAN, Lisa,
S.; 214 Hana Road, Edison, NJ 08817 (US). MATASI,
Julius, J.; 129 Spruce Mill Lane, Scotch Plains, NJ 07076
(US). McLEOD, Robbie, L.; 13 Creek Trail, Branchburg,
NJ 08876 (US). HEY, John, A.; 122 Hopper Avenue, Nut-
ley, NJ 07110 (US). CHAPMAN, Richard, W.; 30 Dit-
mars Circle, Somerville, NJ 08876 (US). BERCOVICI,**Published:**

— With international search report.

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

(54) Title: NOCICEPTIN RECEPTOR ORL-1 AGONISTS FOR USE IN TREATING COUGH



(57) Abstract: The present invention relates to the use of ORL-1 receptor agonists for the treatment of cough, alone or in combination with one or more agents for the treatment of cough, allergy or asthma symptoms, in particular to the use of ORL-1 agonists of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein: the dotted line represents and optional double bond; X¹ is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocycloalkyl; X² is -CHO, -CN, optionally substituted amino, alkyl, or aryl; or X¹ is optionally substituted benzofused heterocyclyl and X² is hydrogen; or X¹ and X² together form an optionally benzofused spiro heterocyclyl group R¹, R², R³ and R⁴ are independently H and alkyl, or (R¹ and R⁴) or (R² and R³) or (R¹ and R³) or (R² and R⁴) together can form an alkylene bridge of 1 to 3 carbon atoms; Z¹ is optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl, or -CO₂(alkyl or substituted amino) or CN; Z² is H or Z¹; Z³ is H or alkyl; or Z¹, Z² and Z³, together with the carbon to which they are attached, form bicyclic saturated or unsaturated rings.

WO 01/07050 A1

				C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O:HCl ESI 441 (47), 195 (100)
				C ₂₈ H ₃₂ N ₃ O:HCl ESI 428 (41), 195 (100)
	OH			C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O FAB 469.2 (30), 235.1 (100)
	OH			C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S CI 549.15 (69), 548.15 (37), 547.15 (100)
	OH			C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 549 (60), 547.1 (87)
	OH			C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 535 (78), 533 (100)
	OH			C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S FAB 523 (25)
	OH			C ₃₀ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O FAB 524.40(20), 330.3 (100)
	OH			C ₃₆ H ₃₉ Cl ₂ N ₃ O FAB 600.5 (50), 330.4 (70)
	OH			C ₂₅ H ₂₇ BrN ₂ O FAB 453.2 (100), 245 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ N ₂ F ₂ O FAB 410.2 (25), 409.2 (100), 203.2 (50)
	OH			C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O FAB 401.2 (95), 195 (100)

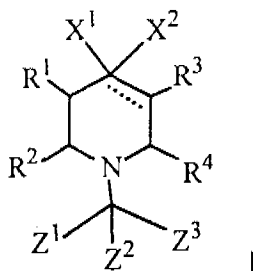
H		$C_{22}H_{33}N_3O$ ESI 356.1 (100), 171.1 (5)
		$C_{24}H_{37}N_3O$ ESI 370.1 (100), 247.1 (20)

Table 7
compounds of the formulas shown, wherein Ph is phenyl

Compound	Physical Data
	$C_{25}H_{27}NO.HCl$ ESI 358.1 (44.50), 167.0 (100)
	$C_{25}H_{27}NO.HCl$ FAB 358.2 (100), 232.1 (23.70)
	$C_{27}H_{29}NO.HCl$ CI 348.20 (58), 366.25 (48)
	$C_{26}H_{27}NO.HCl$ FAB 370.1 (100), 167.0 (100)
	$C_{28}H_{31}NO.HCl$ FAB 398.1 (100), 195.1 (98)
	$C_{26}H_{25}NOCl_2.HCl$ FAB 440.1 (65), 438.0 (100), 236.9 (38), 234.9 (60)
	$C_{25}H_{23}NO_2.HCl$ FAB 370.2 (100), 292.2 (18)

WHAT IS CLAIMED IS:

1. The use of an ORL-1 receptor agonist, alone or in combination with one or more agents for treating cough, allergy or asthma symptoms, to treat
- 5 cough.
2. The use of claim 1 wherein the ORL-1 agonist is selected from:
- a) a compound represented by the formula



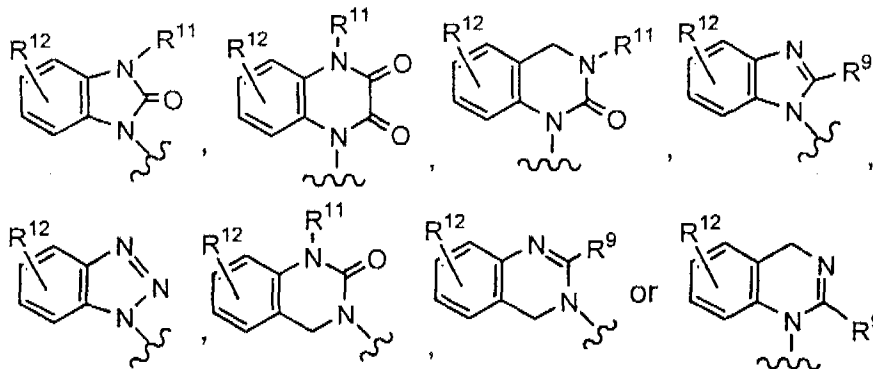
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dotted line represents an optional double bond;

X¹ is R⁵-(C₁-C₁₂)alkyl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁷-aryl, R⁸-heteroaryl or R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl;

15 X² is -CHO, -CN, -NHC(=NR²⁶)NHR²⁶, -CH(=NOR²⁶), -NHR²⁶, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkenyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkynyl, -(CH₂)_vOR¹³, -(CH₂)_vCOOR²⁷, -(CH₂)_vCONR¹⁴R¹⁵, -(CH₂)_vNR²¹R²² or -(CH₂)_vNHC(O)R²¹, wherein v is zero, 1, 2 or 3 and wherein q is 1 to 3 and a is 1 or 2;

20 or X¹ is

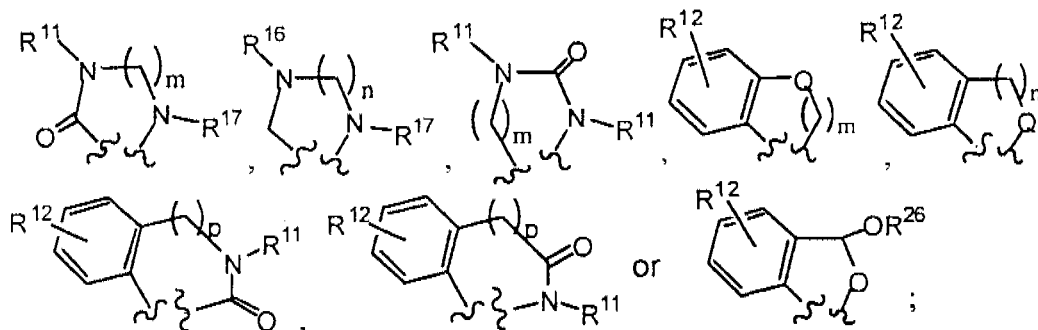


and X² is hydrogen;

or X¹ and X² together form a spiro group of the formula

112
114

-77-



m is 1 or 2;

n is 1, 2 or 3, provided that when n is 1, one of R¹⁶ and R¹⁷ is -C(O)R²⁸;

5 p is 0 or 1;

Q is -CH₂-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- or -NR¹⁷-;

R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁-C₆)alkyl, or (R¹ and R⁴) or (R² and R³) or (R¹ and R³) or (R² and R⁴) together can form an alkylene bridge of 1 to 3 carbon atoms;

R⁵ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, R⁷-aryl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁸-heteroaryl, R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl, -NR¹⁹R²⁰, -OR¹³ and -S(O)₀₋₂R¹³;

15 R⁶ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, -NR¹⁹R²⁰, -OR¹³ and -SR¹³;

R⁷ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, R²⁵-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, -CN, -CF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -OCF₃, -NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R¹⁹, -SO₂N(R²⁶)₂, -SO₂R¹⁹, -SOR¹⁹, -SR¹⁹, -NO₂, -CONR¹⁹R²⁰, -NR²⁰COR¹⁹, -COR¹⁹, -COCF₃, -OCOR¹⁹, -OCO₂R¹⁹, -COOR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NHCOOC(CH₃)₃, -(C₁-C₆)alkyl-NHCOCF₃, -(C₁-C₆)alkyl-NHSO₂-(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-NHCONH-(C₁-C₆)alkyl or -(CH₂)_f-N₂, wherein f is 0 to 6; or R⁷ substituents on adjacent ring carbon atoms may together form a methylenedioxy or ethylenedioxy ring;

25 R⁸ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl, R²⁵-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, -CN, -CF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -OCF₃, -NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-

-78-

NR¹⁹R²⁰, -NH₂SO₂R¹⁹, -SO₂N(R²⁶)₂, -NO₂, -CONR¹⁹R²⁰, -NR²⁰COR¹⁹, -COR¹⁹, -OCOR¹⁹, -OCO₂R¹⁹ and -COOR¹⁹;

R⁹ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, halo, -OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰, -NHCN, -SR¹⁹ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

5 R¹⁰ is H, (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R¹¹ is independently selected from the group consisting of H, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₁₂)cycloalkyl,

-(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰ and $-(CH_2)_q-N\left(\text{cyclopentyl}\right)_a$,

10 wherein q and a are as defined above;

R¹² is H, (C₁-C₆)alkyl, halo, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R¹³ is H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰ or -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

15 R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting

of H, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl and $-(CH_2)_q-C(=O)-N\left(\text{cyclopentyl}\right)_a$, wherein q and a are as defined above;

20 R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of hydrogen, R⁵-(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁸-heteroaryl, R⁸-heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R²⁸, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₇)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹ and -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

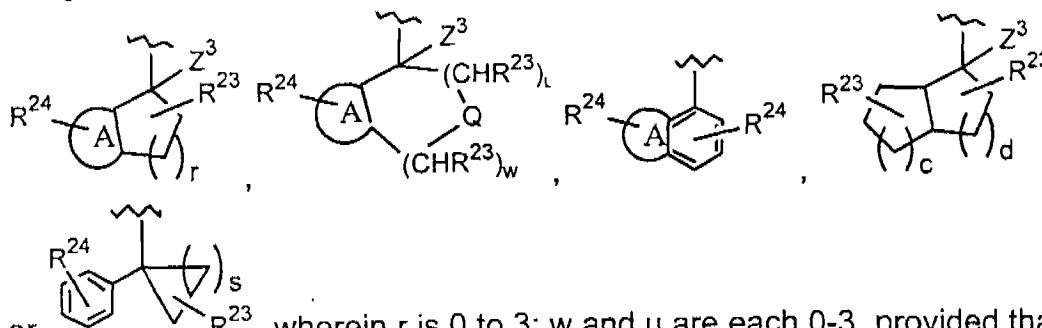
R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

25 R²¹ and R²² are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl, (C₃-C₁₂)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)heterocycloalkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₇)-heterocycloalkyl, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁸-heteroaryl(C₁-C₁₂)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl and -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁸-(C₁-C₆)alkyl;

30 R¹⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

Z¹ is R⁵-(C₁-C₁₂)alkyl, R⁷-aryl, R⁸-heteroaryl, R⁶-(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R¹⁰-(C₃-C₇)heterocycloalkyl, -CO₂(C₁-C₆)alkyl, CN or -

C(O)NR¹⁹R²⁰; Z² is hydrogen or Z¹; Z³ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; or Z¹, Z² and Z³, together with the carbon to which they are attached, form the group



5 or , wherein r is 0 to 3; w and u are each 0-3, provided that the sum of w and u is 1-3; c and d are independently 1 or 2; s is 1 to 5; and ring A is a fused R⁷-phenyl or R⁸-heteroaryl ring;

R²³ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹, -NR¹⁹R²⁰ and -
10 (C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰;

R²⁴ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of R²³, -CF₃, -OCF₃, NO₂ or halo, or R²⁴ substituents on adjacent ring carbon atoms may together form a methylenedioxy or ethylenedioxy ring;

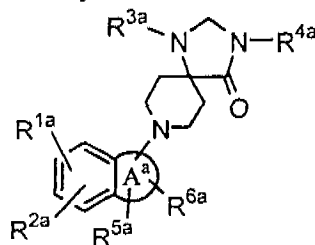
15 R²⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and halo;

R²⁶ is independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and R²⁵-C₆H₄-CH₂-;

R²⁷ is H, (C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, or (C₃-C₁₂)cycloalkyl;
20 and

R²⁸ is (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl(C₃-C₁₂)cycloalkyl, R⁷-aryl, R⁷-aryl-(C₁-C₆)alkyl, R⁸-heteroaryl, -(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆)alkyl-OR¹⁹ or -(C₁-C₆)alkyl-SR¹⁹;

b) a compound represented by the formula II

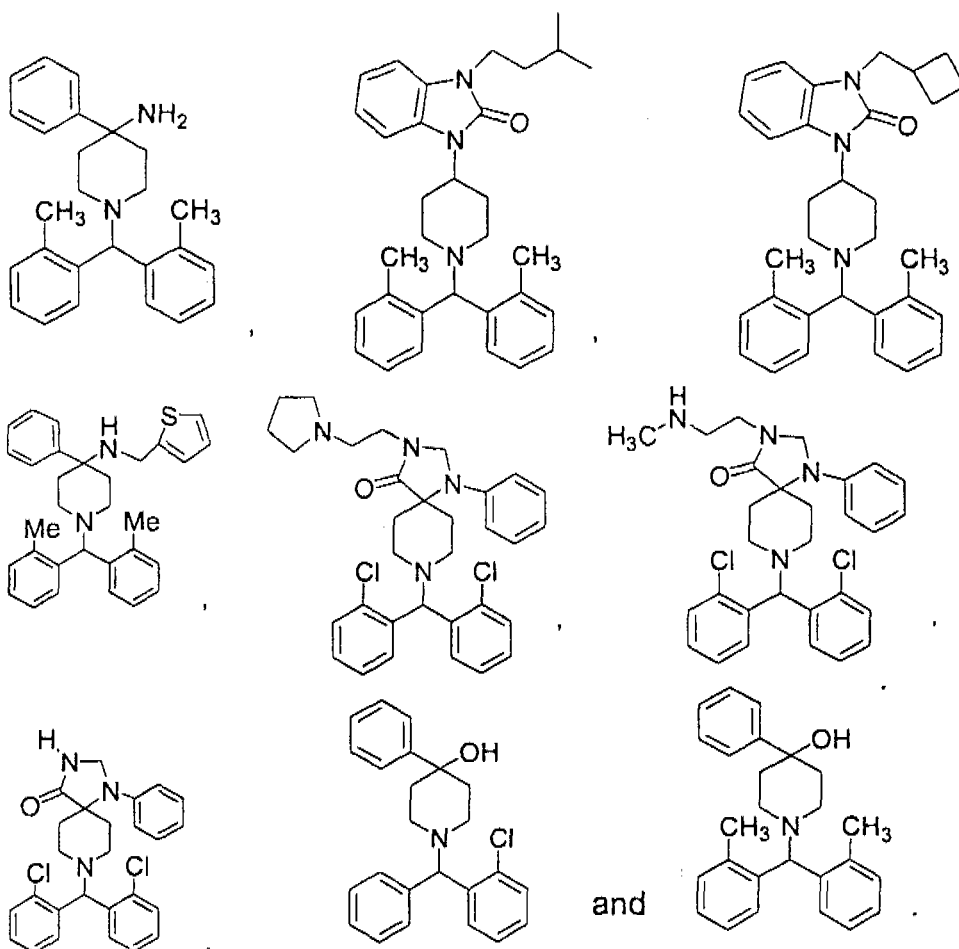


25

wherein

120
720

-86-



10. The use of claim 1 wherein the agents for treating cough, allergy or asthma symptoms are selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene inhibitors, H₃ inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, decongestants, NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists, and GABA_B agonists.
11. The use of an ORL-1 receptor agonist, alone or in combination with one or more agents for treating cough, allergy or asthma symptoms, for the manufacture of a medicament for treating cough.
12. A pharmaceutical composition comprising: a therapeutically effective amount of a nociceptin receptor ORL-1 agonist; a therapeutically effective amount of one or more agents selected from the group consisting of: antihistamines, 5-lipoxygenase inhibitors, leukotriene

121
721

-87-

inhibitors, H₂ inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, xanthine derivatives, α -adrenergic receptor agonists, mast cell stabilizers, anti-tussives, expectorants, decongestants, NK₁, NK₂ and NK₃ tachykinin receptor antagonists, and GABA_B agonists; and a pharmaceutically acceptable carrier.

5

~~122~~
122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-042440
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	14 7062
	Folios	14

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/US02/35539</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>06 de Noviembre de 2002</u>		

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: 36 a 76 y 80 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 77 a 79 como se radicó inicialmente
Folios 109 a 111 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 01
07 de Noviembre de 2001, US, 60/333,284
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 105 a 108

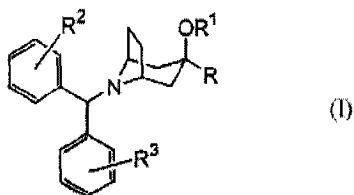
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 07 de Noviembre de 2001 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"DERIVADOS DE HETEROARILLO COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCICEPTINA ORL-1"** Folio 1.

- 423723
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos de fórmula I



Reivindicación 1-6: Un compuesto

Reivindicación 7-8: Una composición

El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos para el tratamiento de la tos, el dolor, la ansiedad, el asma, el abuso del alcohol o la depresión.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K31/46, C07D451/06

4. De la solicitud de Patente (según el caso)

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- No se encontraron datos comparativos con los compuestos previamente divulgados que demuestren su aporte al estado de la técnica, y el efecto inesperado alcanzado

5. 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: 07 de Noviembre de 2001

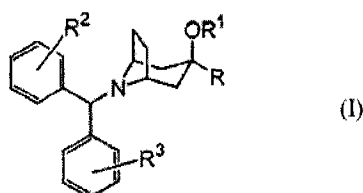
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 07/11/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/07050	"Nociceptin receptor ORL-1 agonists for use in treating cough"	01/02/2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

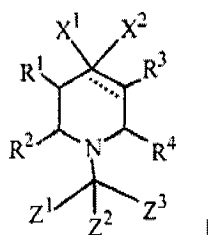
La reivindicación 1 se refiere a un compuesto re presentado por la fórmula:



Cuyos elementos característicos son:

- Un anillo de **8-azabicyclo [3.2.1] octano**, doblemente sustituido en la posición 3 con una función alcohol o alcoxi y un R es R⁴-heteroarilo o .
- Sustitución en el nitrógeno con 1,1 metil di benceno sustituido con R² y R³ los cuales son seleccionados entre el grupo que consiste en -CH₃, -OCH₃, flúor, cloro, bromo y yodo

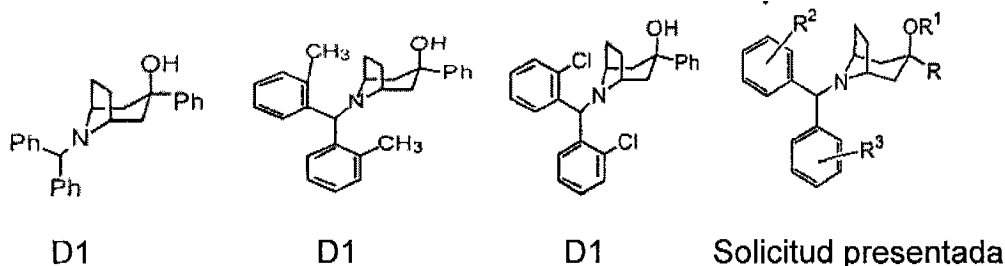
D1 enseña previamente compuestos con fórmula I, útiles como **agonistas ORL-1 de los receptores de nociceptina**,



Donde: R² y R⁴ pueden formar un puente alqueno de 1 a 3 átomos de carbono
 R¹ y R³ son hidrógenos
 Z¹ y Z³ son R⁷-arilo, Z² es hidrógeno
 X¹ es R⁸ heteroarilo y X² es -CHO u -OH

(Ver página 76, líneas 13-15, página 77, líneas 8-11, página 78 líneas 31-32, página 79, líneas 1-3, página 84, línea 13)

D1 divulgaba previamente los siguientes compuestos (Ver página 59, compuestos 4-6, tabla 7), los cuales ya sugerían la estructura química esencial de la solicitud presentada:



Donde los sustituyentes en **D1** pueden ser:

- X¹ es R⁸-heteroarilo y R⁸ puede ser 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, CN, -CF₃, -OCF₃, -NHSO₂R¹⁹, -NR²⁰COR¹⁹ entre otros (Ver página 76, líneas 13-14, página 77, líneas 26-28 y página 78, líneas 1-2)
- X² es -(CH₂)_vOR¹³ donde v es cero, quedando el sustituyente en -OR¹³ (Ver página 76, líneas 15-19), donde R¹³ puede ser hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo
- R¹ y R³ son hidrógeno (Ver página 77, líneas 7-8)