

127

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-042440- -00005-0000

Fecha: 2008-08-26 16:18:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 11

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 HETEROARILLO
COMO LIGANDOS SUPERIORES PARA EL RECEPTOR DE NOCIPETINA
ORL-1"**

Solicitante: Schering Corporation.

Nuestra Ref.: P2004/0036

RESPUESTA AL OFICIO No.7062 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 172,
DE FECHA 30 DE MAYO DEL 2008
(SEGUNDO 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 presentado en respuesta al primer Examen de Fondo. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado en la Reivindicación 1, se incluye la definición para el sustituyente heteroaril.

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 establece que la patente WO01/07050 (D1) afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta nuevamente que los compuestos de Formula I revelados en D1 anticipan claramente los compuestos de la presente invención, especialmente cuando:

R^1 y R^3 = puente alquilenos de 1-3;

R^2 y R^4 =H;

Z^1 y Z^3 =R⁷-aril;

Z^2 =H;

X^1 =R⁸-heteroaril; y

X^2 =OH.

Adicionalmente el Examinador anota que D1 revela explícitamente compuestos que sugieren inequívocamente los compuestos de la presente invención.

Por otra parte, el Examinador anota que la única diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, es que es el sustituyente específico usado en la posición 3 del núcleo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, que en D1 es fenil, en la presente invención es R⁴-heteroaril. Igualmente, el Examinador indica que la sustitución R⁴-heteroaril puede ser encontrada como X¹ en la Tabla 2 de D1, como heteroaril o R⁸-heteroaril.

b- i) En primer lugar debo anotar que los compuestos específicos que se reclaman en la presente solicitud, no se revelan expresamente en D1. Por ejemplo, los compuestos preferidos de D1 no revelan un sustituyente heterocíclico en X¹. De hecho, los compuestos más cercanos a los de la presente solicitud, divulgados en D1, solo presentan grupos ariales como sustituyente X¹.

Adicionalmente, no existe ninguna indicación en D1, que permitiese prever que los compuestos que presentan un grupo heterocíclico en la posición X¹ presentarían actividad como ligandos del receptor ORL-1.

3/29

ii) Llamo respetuosamente la atención de Examinador al hecho que el Manual Andino de Patentes establece claramente que la divulgación de una formula general no puede afectar la novedad de un compuesto específico o de un subgrupo de compuestos que pudieran estar contenidos eventualmente dentro de dicha formula¹. De igual manera, el Tribunal Andino de Justicia determinó que para elevar objeciones de novedad validas las divulgaciones del arte previo deben ser lo suficientemente detalladas para permitir que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para desarrollar o explotar la invención.²

En ese sentido debo subrayar que aun cuando los compuestos de la presente invención pudiesen estar contenidos dentro de una formula Markush amplia, como la divulgada en D1, dicha formula general no constituye una referencia valida para afectar la novedad de la presente invención, pues no provee suficiente detalle para que una persona versada en la materia pueda sintetizar compuestos que comprenden específicamente grupos heterocíclicos en la posición X¹.

iii) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo de los compuestos reivindicados me permito adjuntar datos comparativos entre compuestos de la invención (donde R es heteroaril) y compuestos de D1 (donde R es fenil). A partir de dichos datos se observa que los compuestos de la invención presentan sorprendentemente mayor afinidad (selectividad) por el receptor ORL-1 (NOP-1) que por los receptores MOP-1. Esto se ilustra través del índice Ki MOP-1/ORP-1 que es de uno a dos órdenes de magnitud mayor para los compuestos de la invención, en comparación con los compuestos más cercanos de D1. Los compuestos que se emplearon como referencia en las tablas adjuntas son compuestos de D1, en los que R es fenil y los compuestos denominados como Ejemplos son compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los compuestos que se listan con letras son compuestos que caen dentro del alcance de la presente invención, pero que no fueron ejemplificados de manera específica.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos reivindicados no solo son nuevos si no que exhiben resultados totalmente inesperados que superan ventajosamente a aquellos obtenidos con compuestos del arte previo más cercano (selectividad ORL-1 mayores).

Con el fin de apuntalar lo anterior, el Manual Andino de Patentes establece claramente que un compuesto químico tiene nivel inventivo cuando éste presenta un efecto inesperado, ya sea

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004, ISBN 9978-43-855-6. Sección 9.4.4.1

² Proceso 06-IP-89(<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

130
tf

diferente a los efectos descritos para compuestos similares, o bien con una mejora en los resultados no descrita en el arte anterior.³ En este caso tenemos una mejora en selectividad de 10 a 100 veces mayor a la ofrecida por la molécula más cercana del estado de la técnica.

Así las cosas, solicito respetuosamente al Examinador, indicar dónde en D1 se describe que compuestos que presentan R = a heteroarilo, presentan mayor afinidad por el receptor ORL-1 que por los receptores MOP-1, en comparación con los compuestos ilustrados en D1, donde R = a arilo.

3. 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 por parte de las Oficinas de Patentes en Estados Unidos, China, Europa, Indonesia, India, Corea del Sur, Perú, Nueva Zelanda, Singapur y Sur África.

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, 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.⁴ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las

³ Manual Andino de Patentes. Sección 10.8.1.

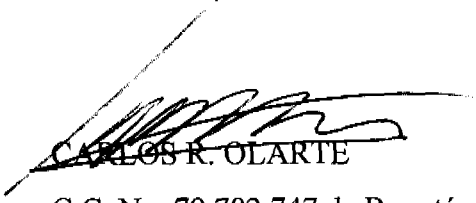
⁴ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

5 131

Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁵

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 1288 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad en particular novedad y nivel inventivo, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

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.
- Anexo No 1: Ensayos comparativos de selectividad MOP-1/ORL-1.

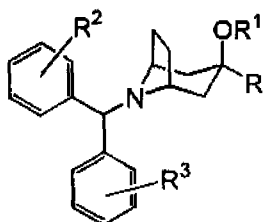
⁵ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

to

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

en donde heteroarilo es un grupo cíclico aromático de 5 o 6 átomos ó un grupo bicíclico de 9 o 10 átomos, que tienen 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo compuesto por O, S ó N.

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-NH₂SO₂R⁵, -(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

X

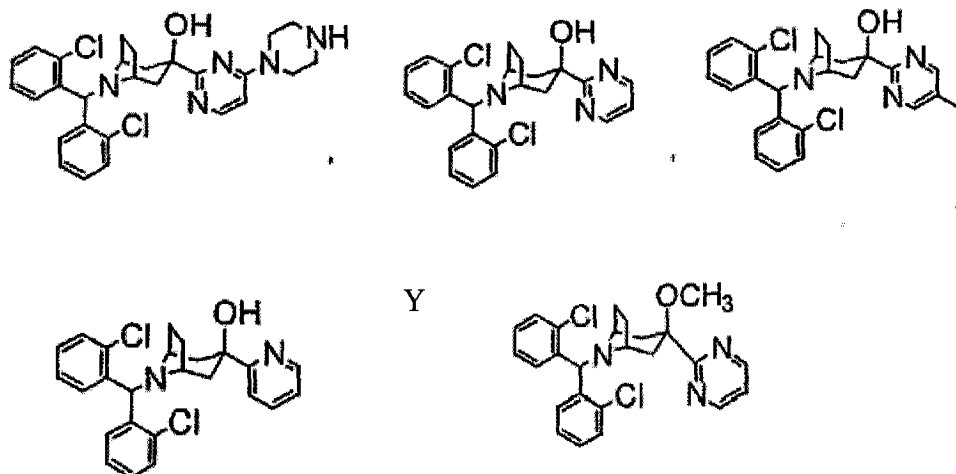
R^7 es H, alquilo C_1-C_3 o aminoalquilo (C_1-C_3).

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.

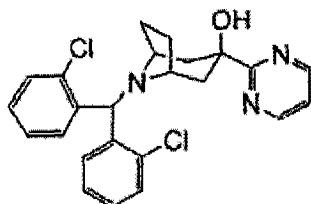
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es H o $-CH_3$.

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:



134
6

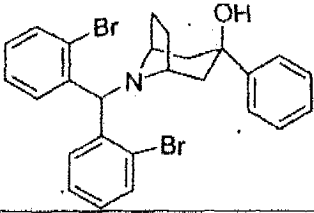
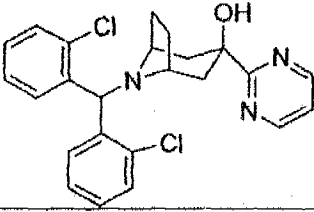
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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.

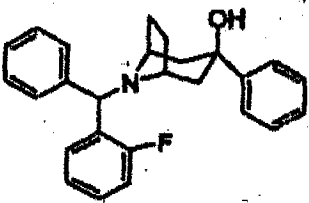
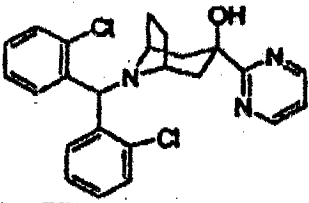
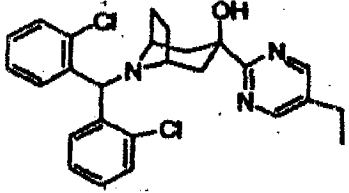
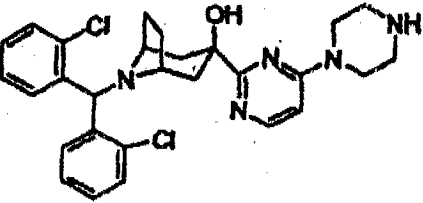
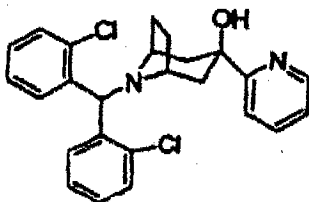
135
A

Anexo No 1: ENSAYOS COMPARATIVOS DE SELECTIVIDAD MOP-1/ORL-1

Data demonstrating the advantages of the presently claimed compounds compared to the reference compound:

Compound	Structure	ORL-1 Ki (nM)	MOP-1 Ki (nM)	Selectivity (MOP-1/ORL-1)
reference		1.1	18	16
Ex. 1		6.5	1210	186

10 136

COMPOUND	STRUCTURE	SELECTIVITY: (KI MOP-1) (KI ORL-1)	ORL-1 EC50 (nM)
reference		7.2	283
Example 1		186	61
Example 2		34.4	227
Example 3		325	173
Example 4		51.8	34.7

137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-042440- -00005-0000

Fecha: 2008-08-26 16:18:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 66,951
FECHA : AGOSTO 22 DE 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	MON. PAGAR
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81230144	21/08/2008	103,000.00
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81233946	21/08/2008	639,000.00

CONCEPTO

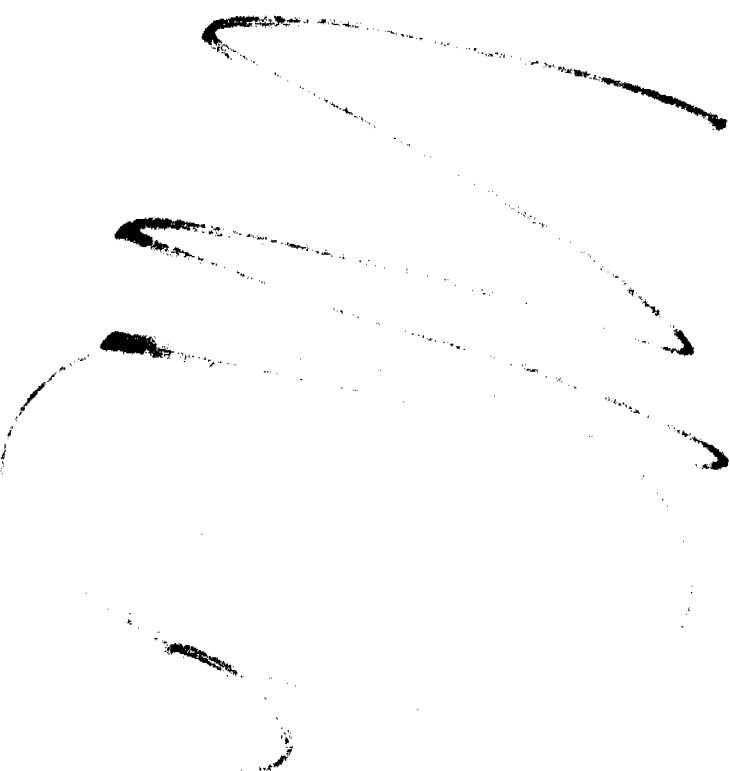
CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	103,000.00
12	MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	206,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

131



(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 11/14

Ana; 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

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530
(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.

(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).

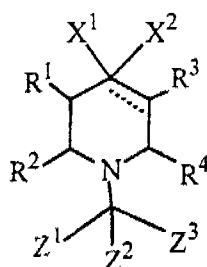
Published:

— *With international search report.*

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

(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,

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



(I)

(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.

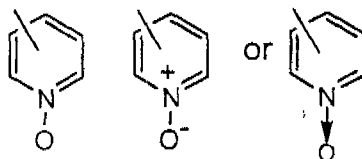
WO 01/07050 A1

substituted with one to three cycloalkyl groups, wherein cycloalkyl is as defined above;

halo represents fluoro, chloro, bromo and iodo;

heteroaryl represents cyclic groups having one to three

- 5 heteroatoms selected from O, S and N, said heteroatom(s) interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, with the aromatic heterocyclic groups containing from 5 to 14 carbon atoms, wherein said heteroaryl group optionally can be fused with one or more aryl, cycloalkyl, heteroaryl
 10 or heterocycloalkyl rings; and wherein any of the available substitutable carbon or nitrogen atoms in said heteroaryl group and/or said fused ring(s) may be optionally and independently substituted, and wherein the heteroaryl ring can be substituted with 1-3 R⁸ groups; representative heteroaryl groups can include, for example, furanyl, thienyl, imidazolyl,
 15 pyrimidinyl, triazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl or 2-, 3- or 4-pyridyl N-oxide wherein pyridyl N-oxide can be represented as:



- heteroarylalkyl represents an alkyl group, as defined above, wherein one or more hydrogen atoms have been replaced by one or
 20 more heteroaryl groups, as defined above;

- heterocycloalkyl represents a saturated ring containing from 3 to 7 carbon atoms, preferably from 4 to 6 carbon atoms, interrupted by 1 to 3 heteroatoms selected from -O-, -S- and -NR²¹-, wherein R²¹ is as defined above, and wherein optionally, said ring may contain one or two
 25 unsaturated bonds which do not impart aromatic character to the ring; and wherein any of the available substitutable carbon atoms in the ring may substituted, and wherein the heterocycloalkyl ring can be substituted with 1-3 R¹⁰ groups; representative heterocycloalkyl groups include 2- or 3-tetrahydrofuranyl, 2- or 3- tetrahydrothienyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2- or 3-pyrrolidinyl, 1-, 2- or 3-piperazinyl, 2- or 4-dioxanyl, morpholinyl,
 30

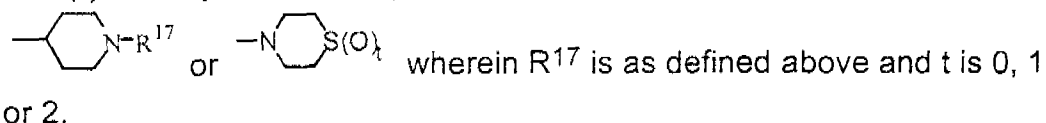
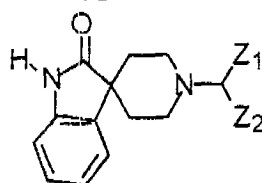


Table 8



wherein Z¹ and Z² are as defined in the following table:

Z ¹	Z ²	Physical Data
		C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O.HCl FAB 369.2 (75), 167.1 (100)
		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O.HCl FAB 397.2 (40), 195.1 (100)
		C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O.HCl ESI 383.1 (11.64), 181.1 (100)
		C ₂₅ H ₂₄ N ₂ Cl ₂ O.HCl ESI 441.1 (11.05), 440.1 (15.61), 439.1 (48.02), 438.1 (23.94), 437.1 (64.05), 235.1 (100)
		C ₂₅ H ₂₂ N ₂ OF ₂ .HCl FAB 405.2 (100), 203.1 (76)
		C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O.HCl FAB 403.1 (100) 201(70)

- 5 Compounds of formulas II to VI can be prepared according to the procedures disclosed in the cited patent specifications.

ASSAYS

Nociceptin binding assay

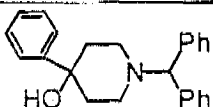
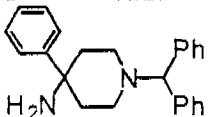
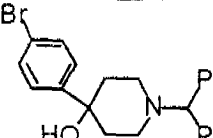
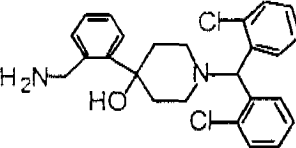
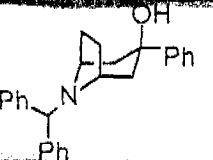
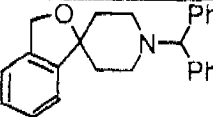
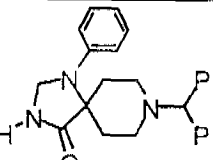
- 10 CHO cell membrane preparation expressing the ORL-1 receptor (2 mg) was incubated with varying concentrations of [¹²⁵I][Tyr¹⁴]nociceptin (3-500 pM) in a buffer containing 50 mM HEPES (pH7.4), 10 mM NaCl, 1mM MgCl₂, 2.5 mM CaCl₂, 1 mg/ml bovine serum albumin and 0.025% bacitracin. In a number of studies, assays were carried out in buffer 50
- 15 mM tris-HCl (pH 7.4), 1 mg/ml bovine serum alumbin and 0.025%

bacitracin. Samples were incubated for 1h at room temperature (22°C). Radiolabelled ligand bound to the membrane was harvested over GF/B filters presoaked in 0.1% polyethyleneimine using a Brandell cell harvester and washed five times with 5 ml cold distilled water.

- 5 Nonspecific binding was determined in parallel by similar assays performed in the presence of 1 μ M nociceptin. All assay points were performed in duplicates of total and non-specific binding.

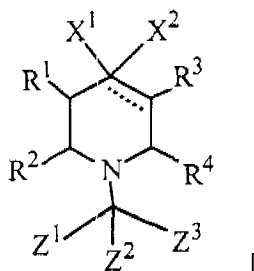
Calculations of K_i were made using methods well known in the art.

- 10 For compounds of this invention, K_i values were determined to be in the range of 0.6 to 3000 nM, with compounds having a K_i value less than 10 nM being preferred. K_i values for representative compounds of the invention are as follows:

Compounds	K_i (nM)
	13
	200
	60
	0.6
	2.3
	77
	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 cough.
2. The use of claim 1 wherein the ORL-1 agonist is selected from:
 - a) a compound represented by the formula



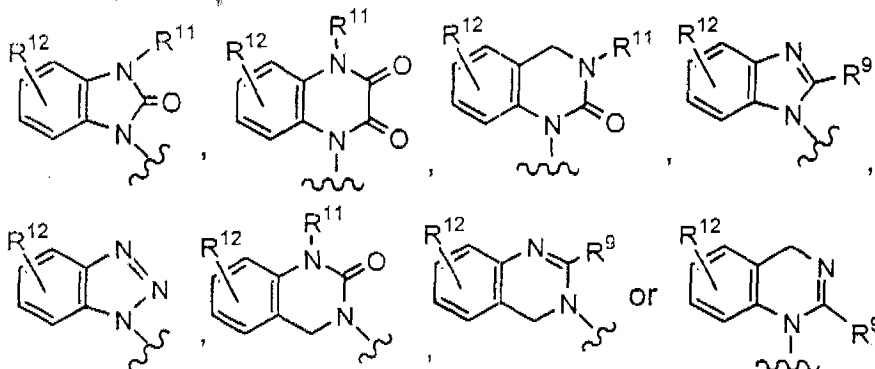
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

the dotted line represents an optional double bond;

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

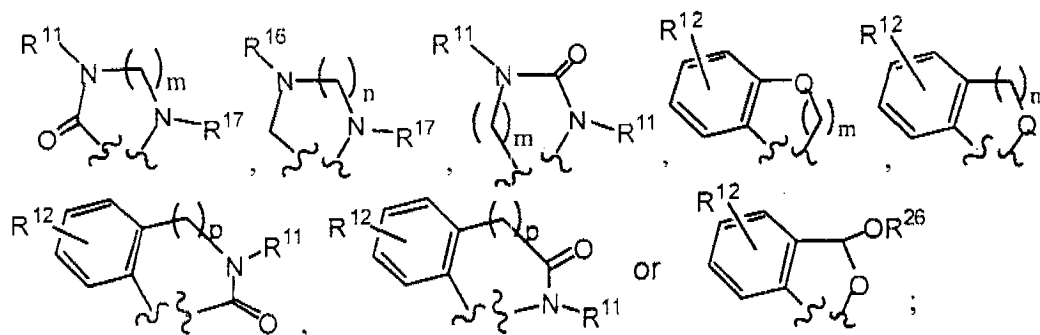
X² is -CHO, -CN, -NHC(=NR²⁶)NHR²⁶, -CH(=NOR²⁶), -NOR²⁶, R⁷-aryl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkenyl, R⁷-aryl(C₁-C₆)alkynyl, ~~HO-C(=O)-R¹³~~, -(CH₂)_vCOOR²⁷, -(CH₂)_vCONR¹⁴R¹⁵, -(CH₂)_vNR²¹R²² or -(CH₂)_vNHC(O)R²¹, wherein v is zero, 1, 2 or 3 and wherein q is 1 to 3 and a is 1 or 2;

or X¹ is



and X² is hydrogen;

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



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, -NH-SO₂R¹⁹, -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-N $\square$ N-R¹⁹, 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-

144 744

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	16139
	Folios	11

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/US02/35539		
Fecha de Presentación Internal.	06 de Noviembre 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: 36 a 76 y 80 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 77 a 79 como se radicó inicialmente
Folios 132 a 134 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: Folios: 01
07 de Noviembre de 2001, US, 60/333,284
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 127 a 131

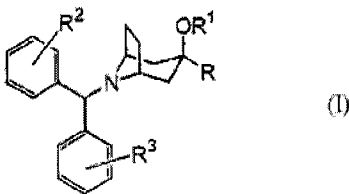
2. Análisis de la Prioridad

- 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

- 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. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 se refiere al sustituyente R⁴ sin embargo al parecer falta una coma entre el radical –OR⁵ y (CH₂)_n.
- La reivindicación 1 se refiere al radical R⁴ donde puede comprender un grupo biciclo de 9 a 10 átomos, que tienen 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo compuesto por O, S, o N, **no se encuentra sustentado en la descripción.**
- La reivindicación 8 referente a la composición farmacéutica se encuentra de forma general y amplia y no presenta sustento en la descripción, de forma tal que una persona con conocimiento medio en el arte las pueda poner en práctica.

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

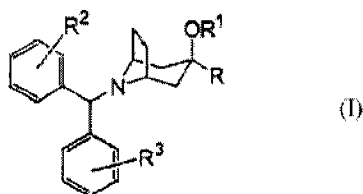
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 07/11/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

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

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo16 D486)

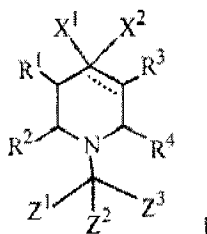
La reivindicación 1 se refiere a un compuesto re presentado por la fórmula:



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

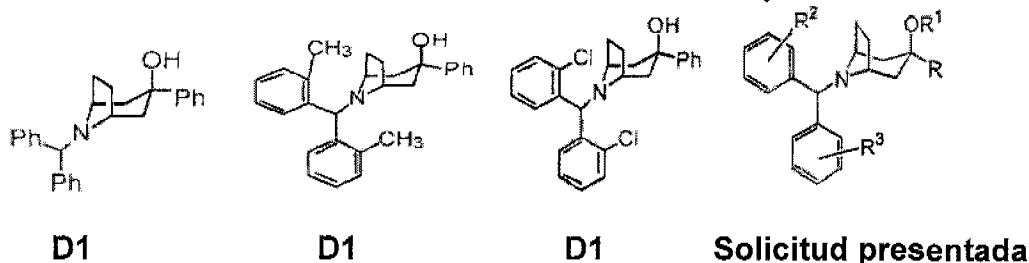
D1 enseña previamente compuestos con fórmula I, útiles como **agonistas ORL-1 de los receptores de nociceptina**,



Donde: R² y R⁴ pueden formar un puente alquileo 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)

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

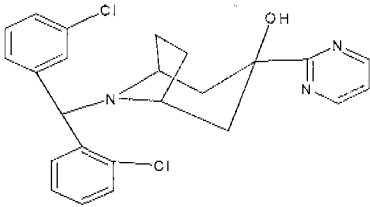


Donde los sustituyentes en D1 pueden ser:

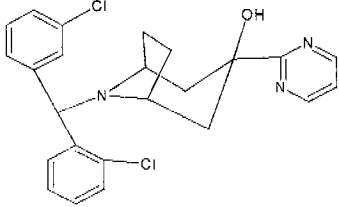
- X¹ es R⁸-heteroarilo y R⁸ puede ser 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, CN, -CF₃, -OCF₃, -NHSO₂R¹⁹, -NR²⁰COR¹⁹ entre otros (Ver página 76, líneas 13-14, página 77, líneas 26-28 y página 78, líneas 1-2)
- X² es -(CH₂)_vOR¹³ donde v es cero, 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)

- R^2 y R^4 forman el puente de alquileo de dos carbonos (Ver página 77, líneas 9-10)

Al realizar los reemplazos de R^1 , R^2 , R^3 y R en la estructura de la solicitud presentada y comparando con **D1** se obtienen los mismos compuestos:



D1



Solicitud presentada

Los compuestos de la solicitud presentada ya se encontraban previamente contenidos y sugeridos en la anterioridad **D1**, por lo tanto los compuestos y su estructura química esencial de la solicitud presentada **carecen de novedad**.

Así mismo sus **asociaciones farmacológicas** carecen de novedad (Ver reivindicación 12-D1)

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

No se evidencia el efecto inesperado y superior de los compuestos de la solicitud presentada, en comparación con los previamente divulgados pues en los resultados anexados de los ensayos de nociceptina, se encuentran compuestos con valores significativamente diferentes en actividad farmacológica como por ejemplo el número 14=1.3 y el número 2= 7.6. Además no se observan las ventajas técnicas al utilizar en la posición 3 del anillo 8-azabicyclo [3.2.1] octano un **heteroarilo bíciclico**.

El problema técnico planteado en esta solicitud como es “**obtener compuestos para el tratamiento de la tos, el dolor, la ansiedad, el asma, el abuso del alcohol o la depresión**” sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en las sustituciones de los compuestos divulgados en **D1**, como es un heteroarilo bíciclico en la posición 3 del anillo 8-azabicyclo [3.2.1] octano en vez de un heteroarilo de un ciclo; de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

Por lo tanto las reivindicaciones 1 a 8, carecen de nivel inventivo.

7. **Conclusión:**

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

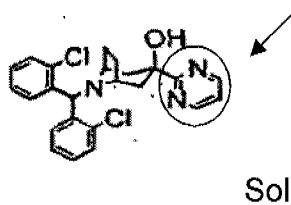
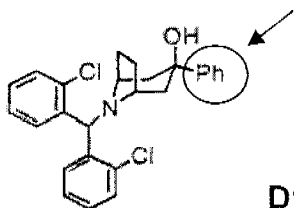
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/07050	1-8	Novedad Nivel Inventivo

7. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

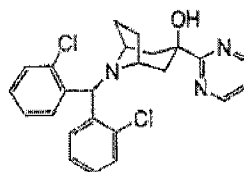
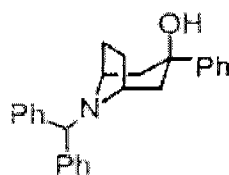
- **D1** revela en X^1 como sustituyente a R^8 -heteroarilo (Ver página 76, líneas13-30), los cuales según la descripción pueden incluir por ejemplo furanil, tienil,

imidazolil, **pirimidinil**, triazolil, **2-,3- o 4-piridil** entre otros; por lo tanto estos reemplazos ya se encontraban previamente sugeridos en la anterioridad. (Ver página 16, líneas 14-16)

- El solicitante parte de compuestos previamente divulgados en **D1** para obtener los compuestos de la solicitud presentada. El reemplazo de un arilo como fenilo por un heteroarilo como pirimidina o piridina sustituidas, no parece conceder un efecto superior e inesperado sobre los compuestos ya divulgados. En **D1** se encuentran los siguientes compuestos con las siguientes fórmulas (Ver página 59, compuestos 4-6 tabla 7):



D1 reporta datos de K_i de **2.3 nM** para el compuesto **No 5** (Ver página 65); mientras la solicitud presentada reporta valores superiores tales como **6.2nM** (Ejemplo 1) (Ver reivindicación 6, folio 133, solicitud presentada)



En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de **60 días** contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

19 DIC. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 02726

EXAMINADOR TÉCNICO

Código No. 202070