

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 4,618
FECHA : ENERO 20 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-010038-00007-0000

Fecha 2009-03-03 15:33:24 Dep 2020 NUECREACION
Tm. 11 PATENTE Y II Ene 379 FASENACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios 13

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91410476	20/01/2009	2,221,000.00
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105269625	20/01/2009	59,603,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	\$ 111,000.00

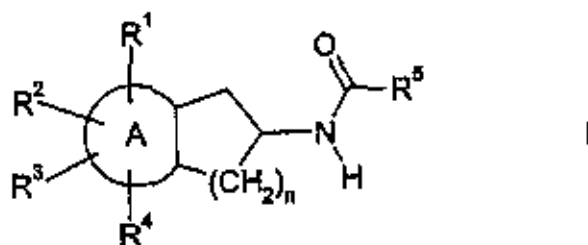
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula I



en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I:

el anillo A, que comprende los dos átomos de carbono comunes al anillo A y al anillo de cicloalqueno en la fórmula I, es un anillo aromático de 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno como heteroátomo del anillo, o un anillo aromático de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo en el anillo que es un átomo de azufre;

R^1 y R^4 Son H;

R^2 y R^3 son H; en donde si A es un anillo aromático de 6 miembros, 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están presentes y unidos a los átomos de carbono en el anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, si A es un anillo aromático de 5 miembros, dos de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están presentes y unidos a los átomos de carbono en el anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno;

R^5 es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de: F, Cl, Br, alquilo de C_1 - C_3 , alcóximetilo de C_1 - C_3 , CF_3 , fenilo, bencilo, heteroaril-metil, alcoxi de C_1 - C_3 , NH_2 , (alquilo de C_1 - C_3)- SO_2NH -, y morfino;

Heteroarilo es un grupo piridinilo; y

El grupo Hetar es pirrolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, becimidazolilo y benzodioxolilo;

N es 1 o 3

2. Una preparación farmacéutica, que comprende una dosis efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 072 263 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
31.01.2001 Bulletin 2001/05

(21) Application number: 99909320.6

(22) Date of filing: 23.03.1999

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/165**, A61K 31/415,
A61K 31/495, A61K 31/47,
C07D 215/38, C07D 215/42,
C07D 401/12, C07D 405/12,
C07D 409/12, C07D 235/28,
C07D 241/42, C07C 235/42

(86) International application number:
PCT/JP99/01462

(87) International publication number:
WQ 99/48492 (30.09.1999 Gazette 1999/39)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 26.03.1998 JP 10002998

(71) Applicant: Japan Tobacco Inc.
Tokyo 105-8422 (JP)

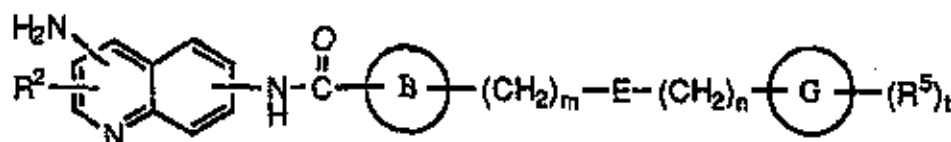
(72) Inventors:
• SHINKAI, Hisashi,
Citi. Pharma. Res. Inst. of Japan
Takatsuki-shi, Osaka 569-1125 (JP)

• ITO, Takao,
Central Pharma. Res. Inst. of Japan
Takatsuki, Osaka 569-1125 (JP)
• YAMADA, Hideki,
Citi. Pharma. Res. Inst. of Japan
Takatsuki, Osaka 569-1125 (JP)

(74) Representative:
von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al
Patentanwälte,
von Kreisler-Sattling-Werner,
Bahnhofsvorplatz 1 (Delchmannhaus)
50667 Köln (DE)

(54) **AMIDE DERIVATIVES AND NOCICEPTIN ANTAGONISTS**

(57) The present invention relates to a compound of the formula [1']



[1']

EP 1 072 263 A1

wherein R^2 is lower alkyl optionally substituted by hydroxy, amino and the like, ring B is phenyl, thienyl and the like, E is a single bond, -O-, -S- and the like, ring G is aryl, heterocyclic group and the like, R^5 is halogen atom, hydroxy, lower alkyl optionally substituted by halogen atom etc., and the like, t is 0 or an integer of 1 to 5, when t is an integer of 2 to 5, each R^5 may be the same or different, m is 0 or an integer of 1 to 8, and n is 0 or an integer of 1 to 4, and a nociceptin antagonist containing compound [1'] as an active ingredient. The compound [1'] shows, due to nociceptin antagonistic action, analgesic effect against sharp pain such as postoperative pain and the like. The present invention also relates to the use of certain amide derivative inclusive of compound [1'] as a nociceptin antagonist or analgesic.

optionally substituted by lower alkoxy, each of which may be the same or different, and that the lower alkyl may be unsubstituted. Specific examples include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1,2-dihydroxyethyl, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, bromomethyl, trifluoromethyl, methoxymethoxymethyl, methoxyethoxymethyl and the like.

- 5 [0055] Preferably, its base alkyl moiety is a linear or branched alkyl having 1 to 4 carbon atoms. At R⁵, it is more preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, hydroxymethyl, acetoxymethyl, trifluoromethyl or methoxymethoxymethyl and more preferably ethyl.

[0056] Lower alkylamino is a monoalkylamino group wherein the alkyl moiety is defined above as lower alkyl. Specific examples include methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, tert-butylamino and the like.

- 10 [0057] Preferably, its alkyl moiety is a linear or branched alkyl having 1 to 4 carbon atoms. At R¹ and R², it is more preferably methylamino.

[0058] Di(lower)alkylamino is a dialkylamino group wherein the alkyl moiety is the same or different and as defined above as lower alkyl. Specific examples include dimethylamino, diethylamino, methyl-ethylamino, N-isopropyl N-isobutylamino and the like.

- 15 [0059] Preferably, its alkyl moiety is a linear or branched alkyl having 1 to 4 carbon atoms. At R¹, R² and R⁵, it is more preferably dimethylamino.

[0060] Lower alkenyl is linear chain alkenyl having 1 to 6 carbon atoms. Examples thereof include vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl, 2,4-butadienyl, 1-pentenyl, 1,3-pentadienyl and 1,3,5-hexatrienyl and the like.

- 20 [0061] X is preferably vinyl.

[0062] Aryl is an aromatic hydrocarbon group having 6 to 18 carbon atoms. Examples thereof include phenyl, naphthyl, anthryl, indenyl, azuleryl, fluorenyl, phenanthryl, pyrenyl and the like.

[0063] Ring A is preferably phenyl and naphthyl, more preferably phenyl. Ring G and R⁶ are preferably phenyl.

[0064] When ring G is phenyl, substituent R⁵ is preferably bonded at para-position.

- 25 [0065] Heterocyclic ring is a cyclic compound group having one or more from oxygen atom, nitrogen atom and sulfur atom as hetero atom, wherein plural hetero atoms may be contained and the number of atoms constituting the ring is 5 to 20. Specific examples thereof include pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, imidazolidinyl, indolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, chromanyl, morpholinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, quinoxalyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4H-quinoliziny, carbazolyl, 1,2,5-triazinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroacridinyl, 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinolyl and the like.

[0066] Ring G is preferably pyridyl, benzofuranyl or 2,3-dihydrobenzofuranyl, more preferably 2,3-dihydrobenzofuranyl.

- 35 [0067] Ring A is preferably a cyclic compound group containing one or more nitrogen atoms as hetero atoms, and the number of atoms constituting the ring is 9 to 14. More preferably, it is quinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, benzimidazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroacridinyl or 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinolyl, most preferably quinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroacridinyl or 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinolyl.

[0068] When the ring A is quinolyl, it is preferable that R¹ be an amino group substituting at the 4-position, R² be a lower alkyl substituting at the 2-position and -NHCO- substitute at the 6-position.

- 40 [0069] Cycloalkyl is a saturated cycloalkyl having 3 to 8 carbon atoms, which is exemplified by cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

[0070] Ring G is preferably cyclohexyl.

- 45 [0071] Condensed aryl is the above-defined aryl wherein the above-defined cycloalkyl groups are condensed, which is a cyclic compound group wherein the number of atoms constituting the ring is 5 to 18. Specific examples include indanyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl, 5,6,7,8-tetrahydro-3-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2-anthryl, 1,2,3-trihydroazuleryl and the like.

[0072] Ring G is preferably 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl.

- 50 [0073] Protected amino is an amino group protected by an amino-protecting group used in a typical chemical synthesis. Specific examples of the amino-protecting group include formyl, acetyl, benzoyl, benzyloxycarbonyl, methoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, phthaloyl, benzyl, isopropyl and the like.

[0074] Carboxy-protecting group is a carboxy-protecting group used in a typical chemical synthesis. Specific examples thereof include methyl, methoxyethoxymethyl, phenacyl, phthalimidomethyl, ethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-methylthioethyl, tert-butyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, tert-butyl-dimethylsilyl and the like.

- 55 [0075] Hydroxy-protecting group is a hydroxy-protecting group used in a typical chemical synthesis. Specific examples thereof include dimethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, methyl, benzyl, p-methoxybenzyl, tert-butyl, trityl, tetrahydropyranyl, methoxymethyl, methoxyethoxyethyl, acetyl, benzoyl and the like.

[0076] In the above-mentioned formulas [1], [1'] and [1''], each symbol preferably means the following.

[0077] Ring G is preferably aryl.

EP 1 072 263 A1

Table 46 (continued)

Example No.	ORL-1 binding		μ binding		Allodynia M.E.D. (mg/kg)	Hot-plate M.E.D. (mg/kg)
	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)		
49	0.04	0.002	1.26	0.484	0.3	1

M.E.D.: minimum effective dose

Table 47

Example No.	ORL-1 binding		μ binding		Allodynia M.E.D. (mg/kg)	Hot-plate M.E.D. (mg/kg)
	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)		
51	0.17	0.008	1.40	0.525		
61	1.22	0.063	5.95	2.012	3	
62	2.36	0.125	2.00	0.783	3<	
63	1.03	0.054	1.42	0.545	3<	
64	1.39	0.073	3.61	1.382	3<	
65	1.16	0.064			3<	
66	2.00	0.108			3<	
71	1.77	0.089			30	
84	2.52	0.129	1.11	0.419	<3	10<
89	0.13	0.006	1.46	0.548	0.3	1
90	0.11	0.005	1.18	0.442	-	3
93	0.12	0.007			0.3<	-

M.E.D.: minimum effective dose

Effects of the invention

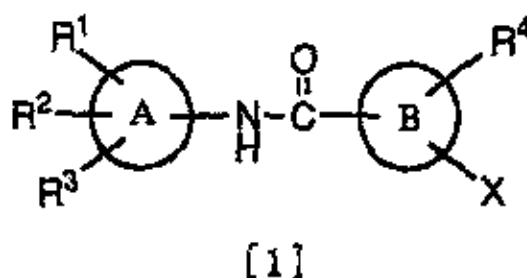
[0225] As is evident from the above test results, the compound of the present invention shows strong analgesic effect due to nociceptin antagonistic action, and a part thereof shows selective action on ORL-1 receptors as compared to opioid receptors (μ , κ , δ receptors) including μ receptor.

[0226] Hence, the inventive compound can make a pharmaceutical agent effective against pain, particularly strong pain, such as postoperative pain and the like or pain caused by sensory nerve abnormality such as hyperalgesia, allodynia and the like. In addition, since the compound shows selective action on ORL-1 receptor, it can be a safe pharmaceutical agent without marked side effects.

[0227] This application is based on application No. 100029/1998 filed in Japan, the content of which is incorporated herewith by reference.

Claims

1. A nociceptin antagonist containing an amide derivative of the formula [1]



Wetland

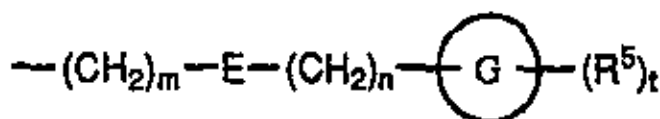
R¹ and R² are the same or different and each is hydrogen atom, lower alkyl optionally substituted by hydroxy, amino, lower alkylamino or di(lower)alkylamino;

R^3 and R^1 are the same or different and each is hydrogen atom, halogen atom or lower alkyl;

ring A is aryl or heterocyclic group;

ring 3 is phenyl, indenyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl or cyclohexanyl; and

X is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, optionally substituted by lower alkoxy, lower alkenyl, amino, cyano or a group of the formula



wherein E is a single bond, carbonyl, sulfinyl, -O-, -S-, -NHCO-, -CH=CR^E, wherein R^E is hydrogen atom or aryl or -NR⁷, wherein R⁷ is hydrogen atom, lower alkyl or lower alkoxycarbonyl; ring G is aryl, heterocyclic group, cycloalkyl or condensed aryl;

R⁵ is halogen atom, hydroxy, lower alkyl optionally substituted by any of halogen atom, hydroxy, lower alkenyloxy and lower alkoxy optionally substituted by lower alkoxy, lower alkoxy optionally substituted by lower alkoxy, amino, lower alkylamino, di(lower)alkylamino, nitro, cyano, lower alkenoyl, lower alkanoyloxy, carboxy, lower alkoxy carbonyl, lower alkylsulfonyl or phenyl;

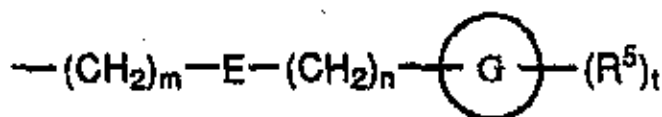
t is 0 or an integer of 1 to 5, which indicates the number of substituents on the ring G, wherein when t is an integer of 2 to 5, each R⁵ may be the same or different;

m is 0 or an integer of 1 to B ; and

n is 0 or an integer of 1 to 4.

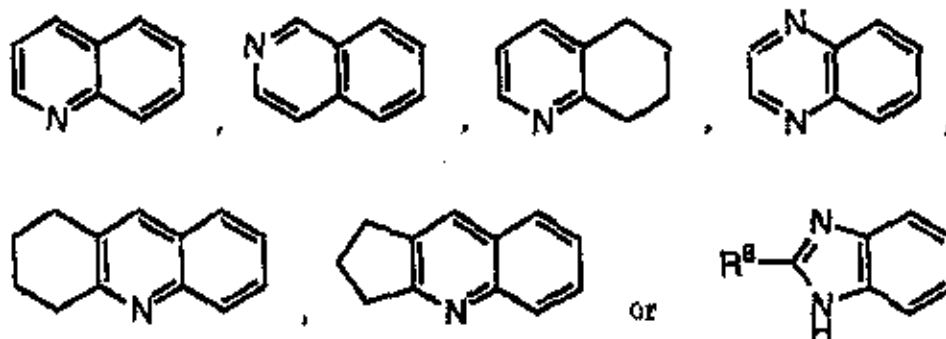
or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient

2. A nociceptin antagonist containing the amide derivative of claim 1, wherein the ring A is quinolyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.
3. A nociceptin antagonist containing the amide derivative of claim 1, wherein the ring B is phenyl and X is a group of the formula



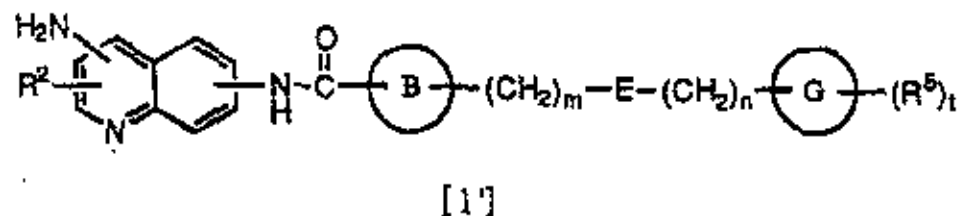
wherein E, ring G, R⁵, t, m and n are as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

4. A nociceptin antagonist containing the amide derivative of claim 3, wherein the ring A is



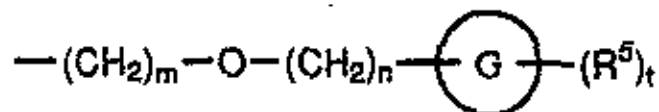
wherein R⁵ is lower alkylthio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

5. An amide derivative of the formula [1']



wherein R², ring B, E, ring G, R⁵, t, m and n as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The amide derivative of claim 5, wherein the ring B is phenyl and R² is lower alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. The amide derivative of claim 6, wherein the amino substitutes at the 4-position on a quinoline skeleton, R² is methyl substituting at the 2-position on the quinoline skeleton, E is -O- and the ring B of phenyl has a substituent of the formula



wherein ring G, R⁵, t, m and n as defined in claim 1, at the 2-position, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA
Apoderado

ASUNTO Radicación 05-010038
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430 13410
 Oficio
 Folios 08

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2003/008103

Fecha de Presentación Interna. 24 de Julio de 2003

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

Descripción: Folios: 51 a 120 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 121 a 137 como se radicó inicialmente
 Folios 209 modificadas

Prioridad: Folios: 1
 07 de Agosto de 2002, EP, 02017586.5

Respuesta del solicitante: Folios 197 a 206

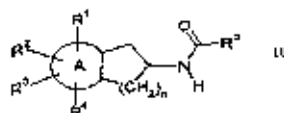
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 07 de Agosto de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"CICLOALQUENILAMINAS ACILADAS HETEROARIL-CONDENSADAS Y SU USO COMO COMPUESTOS FARMACÉUTICOS"** Folio 1.

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



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles como reguladores de la enzima sintasa óxido nítrico (NO) para el tratamiento de varios estados de enfermedad los cuales incluyen desórdenes cardiovasculares.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I y sus preparaciones farmacéuticas.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC):

A61K31/381; A61K31/4155; A61K31/4184; A61K31/427; A61K31/435; A61K31/4436; A61K31/444; A61K31/497; A61K31/5377

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 el solicitante se refiere a los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 como hidrógeno.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

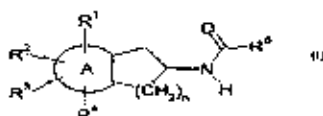
- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 07 de Agosto de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 07/08/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

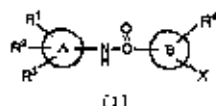
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	EP 1072263	"Amide derivatives and nociceptin antagonists"	31/01/2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula general I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



La Reivindicación 1 de D2 se refiere a un compuesto de fórmula [1] que comprende la siguiente estructura química: (Ver página 78, líneas 1-5)



Donde al realizar los reemplazos de D2 para R^1 (hidrógeno), R^2 (hidrógeno), R^3 (hidrógeno), R^4 (halógeno, bajo alquilo), anillo A (arilo o heterociclo), B (fenilo), X

(hidrógeno) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se obtienen los compuestos de la solicitud presentada.

D2 enseña en la página 9, [0065] que el anillo A de heterociclo puede tener un grupo de nitrógeno o azufre como heteroátomo y el número de átomos constitutivos puede ser de 5 a 20. Ejemplos específicos se refieren entre otros al 5, 6, 7, 8-tetrahidroquinolil.

La característica esencial de los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1, se había divulgado previamente en D2. Por lo cual la reivindicación no es nueva, para los reemplazos anteriormente enunciados

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	EP 1072263	1-2	Novedad (Parcialmente)

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en el Folio 201 se refiere a que el compuesto 127 no afecta la novedad, de acuerdo con los compuestos que se exceptúan; este argumento se encuentra aceptado; sin embargo en el nuevo capítulo reivindicatorio no se tuvieron en cuenta y se incluyen en los compuestos presentados.

En cuanto al documento D3 se aclara al solicitante, que se empleó para el análisis de nivel inventivo.

Los argumentos referidos por el solicitante se encontraron válidos frente a la resolución del problema, por lo tanto se le sugiere modificar el capítulo reivindicatorio e incluir las excepciones a los compuestos cuando A posee un solo nitrógeno o eliminar dichas sustituciones

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

Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

27 NOV 2019

CONCEPTO TÉCNICO No. 03715	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---