

En este sentido, como ya se mencionó en nuestro memorial del 17 de abril de 2009, existen diferencias **importantes y significativas** ente los compuestos de D1 y los compuestos de la invención. A partir del ejemplo anterior mostrado en D1, la persona medianamente versada en la materia habría tenido que realizar por lo menos dos modificaciones principales para llegar a los compuestos selectivos y altamente potentes de la invención en estudio.

Primero, dicha persona habría tenido que intercambiar el grupo ligante con uno **del tipo éter** y **segundo**, dicha persona habría tenido que cambiar el ligante tiofeno por un grupo **piridin/pirimidin/pyridazin** de las presentes invenciones.

En ese orden de ideas, resulta claro que contrario a lo manifestado por ese despacho, una persona medianamente versada en la materia estaría bastante dudosa para cambiar de manera específica un grupo de naturaleza amida por uno de naturaleza éter, ya que, como bien lo manifiesta el señor examinador en el folio 153 del concepto técnico, *"para el experto en la materia es evidente que las modificaciones en grupos farmacofóricos producen compuestos químicamente diferentes en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas tales como solubilidad, polaridad, pK entre otras..."* (El resaltado es nuestro), ya que como tal, un cambio conllevaría a un compuesto con propiedades químicas diferentes debido a la naturaleza química del ligante y con características estéricas significativamente cambiadas debido a las diferencias en la geometría del ligante. Este último punto resulta de especial relevancia en cuanto a sistemas bis-aromáticos que son unidos mediante un ligante.

Así las cosas, a partir de lo mencionado en D1 no habría ninguna enseñanza que guiara a la persona medianamente versada en la materia hacia los compuestos de las dos solicitudes en estudio, pues D1 no hace ninguna sugerencia en cuanto a alternativas para el ligante amido allí mencionado y porque a partir del compuesto anteriormente mostrado, que es un buen punto de partida para el análisis del nivel inventivo de las solicitudes en cuestión, se demuestra cómo la segunda modificación necesaria requerida para llegar a los compuestos con alta potencia y selectividad de las presentes invenciones, no habría sido tampoco sugerida o derivada de manera evidente por la persona medianamente versada en la materia.

De hecho, para esta segunda modificación también es claro que no existe dentro de lo señalado en D1 enseñanza en cuanto a que Ar1 sea piridilo y además porque en esta anterioridad todos los compuestos reportados únicamente ejemplifican fenilo/furano/tiofeno/tiazol en esta posición, con una preferencia clara a grupo fenilo, furano y tiofeno, véase página 4, líneas 19 a 20 que a continuación nos permitimos indicar:

- thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Among these, compounds in which
 20 Ar¹ represents a benzene ring, furan ring or thiophene ring, are particularly preferred.

Preferred embodiments of the invention include compounds of formula I wherein

Ar² represents a 5- or 6-membered aromatic or heteroaromatic ring containing zero to three

Sin duda, esto apartaría a la persona medianamente versada de la materia objeto de las dos solicitudes en estudio. Es más, el compuesto construido por el señor examinador, es decir, N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)(5-fenil-pirimidin-2-carboxamida no es revelado ni reportado en D1 y es únicamente construido a partir de una visión en retrospectiva (hindsight). Sobre este particular, se hace necesario hacer énfasis sobre el hecho que la evaluación del nivel inventivo no debe hacerse mediante un punto de partida como el manifestado por ese despacho.

Ahora bien, teniendo en claro las fallas que presenta el documento D1 en cuanto a lo que podría sugerirle a una persona medianamente versada en la materia, es claro que dichas carencias no podrían haber sido suplidas por lo revelado en las anterioridades D3 y D4, ya que el documento D3 cuando describe el compuesto 48, no sugiere las modificaciones anteriormente requeridas dado que dicho compuesto no contiene un grupo de quinulidina.

Por su parte, la anterioridad D4 muestra compuestos análogos de Tropisetron (compuestos 1 y 2 que con compuestos ésteres de quinuclidina que en efecto, también alejarían a la persona medianamente versada en la técnica del concepto inventivo, dado que dichos compuestos le estarían sugiriendo a la persona versada que la geometría del ligante tendría que ser mantenida.

De otra parte, en cuanto al proceso reclamado en la solicitud original, nos permitimos decir que si bien se utilizan los mismos grupos salientes, también es cierto que los compuestos reivindicados poseen como grupo ligante la función éter, con lo cual no habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia que dichos grupos funcionaran de manera análoga a aquellos compuestos donde el ligante es un grupo amido.

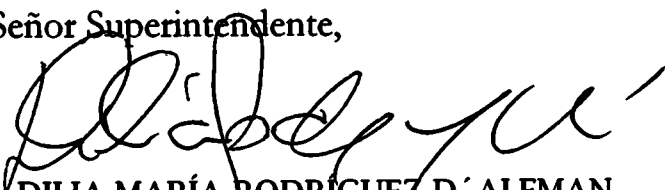
Resumiendo, al tener en cuenta los anteriores argumentos y los datos proporcionados con este memorial, se puede concluir que los agonistas $\alpha 7$ -nAChR de las invenciones en estudio que presentan propiedades provechosas, es decir, una alta potencia y selectividad, no habrían podido ser obvios o derivados de manera evidente por una persona versada en la materia a partir de las anterioridades D1, D3 y D4 dado que no existe ninguna enseñanza en estas referencias para guiar a dicha persona hacia los cambios necesarios para llegar a los compuestos ahora reclamados. Así las cosas, las invenciones cumplen a

cabalidad con los requisitos de patentabilidad de acuerdo con los lineamientos de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares" y "(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARÍA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

(R)-3-(6-(4-etil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,

(R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano,

5 (R)-3-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano, y

(R)-3-(6-(2-cloro-5-metil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano;

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

10

3. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano, en forma de base libre o de sal de
15 adición de ácido.

15

4. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-(6-fenil-piridin-3-iloxi)-1-aza-
biciclo[2.2.2]octano, en forma de base libre o de sal de
20 adición de ácido.

20

5. Un derivado de aza-bicicloalquilo de la fórmula
I, de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque
dicho derivado es (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-iloxi)-
1-aza-biciclo[2.2.2]octano, en forma de base libre o de sal de
25 adición de ácido.

25

6. Un proceso para la preparación de un derivado
de aza-bicicloalquilo de la fórmula I como se define en la
reivindicación 1 o una sal del mismo, el cual comprende la
30 etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

30

$z-Y-R$

(II)

35

en donde Y y R son como se definieron en la reivindicación 1
y z es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste
de F, Cl, Br, I y OSO_2CF_3 con un compuesto de la fórmula
(III)

40

Datos biológicos que sustentan las solicitudes de patente colombianas
No. 05-022.398 y No. 05-022.398A.

La selectividad de los compuestos de la invención (Compuestos 63, 65 y 66) en la activación de los receptores de acetilcolina nicotínica nAChR α 7 y α 4 β 2 fue ensayada en una prueba funcional.

Adicionalmente, la selectividad de los compuestos de la invención hacia los receptores muscarínicos de acetilcolina mAChR, subtipos M1-M5 y expresados en cerebro de ratón, se probó en un ensayo de unión.

Resultados:

Compuesto No.	nAChR α 7 (EC ₅₀ μ M)	nAChR α 7 eficacia ¹	nAChR α 4 β 2 (IC ₅₀ μ M)	M1 (IC ₅₀ μ M)	M2 (IC ₅₀ μ M)	M3 (IC ₅₀ μ M)	M4 (IC ₅₀ μ M)	M5 (IC ₅₀ μ M)	MUSCARÍNICO DE CEREBRO DE RATÓN (IC ₅₀ μ M)
63	0.081	81	>10	>10	>10	>10	>10	>10	
65	0.170	94	>10						>10
66	0.050	83	6.0						>10

¹ Eficacia comparada a epibatidina (que es el agonista total de nAChR α 7; D Feuerbach y colaboradores, 2005, ver más abajo).

Descripciones de los ensayos

1. Ensayo funcional de nAChR α 7

A fin de evaluar la actividad nAChR α 7, se empleó un ensayo funcional mediante el uso de células GH3 que expresan de nAChR α 7 humano de manera recombinante. Se sembraron 5x10⁴ células por poso 72 horas antes del experimento en placas negras de 96 posos (Costar) y se incubaron a 37°C en atmósfera humidificada (5% de CO₂/95% de aire). En el día del experimento, se retiró el medio a través de un golpeteo de las placas y se reemplazó con 100 μ L de medio de crecimiento que contenía 2mM de Fluo-4 (Molecular Probes) en presencia de 2.5 mM de probenecid (sigma). Las células fueron incubadas a 37°C en una atmósfera humidificada (5% de CO₂/95% de aire) por 1 hora. Se golpearon las placas para retirar el exceso de Fluo-

4, se lavó dos veces con solución salina amortiguada con HEPES (en mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl_2 2, MgSO_4 0.8, NaH_2PO_4 0.9, glucosa 25, HEPES 20, pH 7.4; HBS) y se rellenó con 100 μL de HBS que contenía antagonista donde era apropiado. La incubación en presencia del antagonista duró de 3 a 5 minutos. Las placas fueron colocadas en el anaquel para placas celulares de un dispositivo FLIPR (lector de placas de imagen fluorescente, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Una vez registrada la línea base (láser: excitación 488 nm a 1W, cámara CCD abierta de 0.4 segundos), los agonistas (50 μL) se colocaron en cada placa celular mediante el uso de un pipeteador FLIPR de 96 puntas, en tanto que de manera simultánea, se registra la fluorescencia. Los datos de la cinética del calcio se normalizaron hasta la respuesta ajustada máxima inducida por el epibatidín, el cual es el agonista en $\text{nAChR}\alpha 7$. Se ajustaron cuatro ecuaciones de parámetro Hill a la concentración-respuesta. Los valores de $E_{\text{máx}}$ (efecto máximo en % comparado con la respuesta a epibatidín) y el EC_{50} (concentración que produce la mitad del efecto máximo en micromolar) fueron derivados a partir del ajuste. Ensayo descrito en D. Feuerbach y colaboradores, *Neuropharmacology* (2005), 48,215-227.

2. Ensayo Funcional de $\text{nAChR}\alpha 4\beta 2$

A fin de evaluar la actividad de $\text{nAChR}\alpha 4\beta 2$, se empleó un ensayo funcional mediante el uso de células HEK293 que expresan $\text{nAChR}\alpha 4\beta 2$ humano de manera recombinante. Se sembraron 5×10^4 células por pozo luego de 72 horas antes del experimento en placas negras de 96 pozos recubiertas con poli-L-lisina (costar, New York, USA) y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (5% CO_2 /95% aire). Antes de 16 a 24 horas se cambió el medio del experimento a BSA 1% en solución salina amortiguada con HEPES (en mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl_2 2, MgSO_4 0.8, NaH_2PO_4 0.9, glucosa 25, HEPES 20, pH 7.4; HBSS). En el día del experimento, se retiró el medio a través del golpeteo de las placas y se reemplazó con 100 μL de HBSS/ BSA 1% que contenía 2 mM de Fluo-4 (Molecular Probes) en presencia de 2.5 mM de probenecid (sigma). Se incubaron las células a 37°C en una atmósfera humidificada (5% CO_2 /95% aire) por 1 hora. Las placas se golpearon para remover el exceso de Fluo-4, se lavaron dos veces con HBSS/BSA 1% y se rellenaron con 100 μL de HBSS que contenía antagonistas cuando era apropiado. La incubación en

presencia del antagonista duró de 5 a 10 minutos. Entonces, las placas fueron colocadas en el anaquel de placa celular de un dispositivo FLIPR (Molecular Device, Sunnyvale, CA, USA). Se registró la línea base que consistía de 5 mediciones de 0.4 segundos cada una (Láser: excitación 488 nm a 1 W, cámara abierta de 0.4 segundos). Se agregaron los agonistas (50 μ L) desde la placa de agonistas (colocada en el anaquel de placa de agonista de la torre del FILPR) en la placa celular mediante el uso de un pipeteador de 96 puntas simultáneamente al registro de la fluorescencia por 3 minutos de acuerdo con el siguiente esquema: medidas de 0.4 segundos en cada intervalo de un segundo para 1 minuto seguido por medidas de 0.4 segundos de cada intervalo de 4 segundos por 100 segundos. El ensayo es descrito en: S. Michelmore y colaboradores, Naunyn-Schmiedeberg's archives of Pharmacology (2002)

3. Ensayos de unión del receptor muscarínico

Los reactivos ^3H -N-metilescopolamina (para ensayos del receptor hrM1 a hrM5 y ^3H -QNB (para el ensayo del receptor muscarínico no selectivo) fueron obtenidos de NEN Life Science Product Inc., Estados Unidos de América (Cat NET 636 y NET 656). Los fármacos de referencia: Atropina que fue obtenida de Sigma Chemical Co., Estados Unidos de América; pirenzepina y metoctramina fueron obtenidos de Tocris Cookson (distribuidor local: ANAWA, Suiza); la metoctramina fue también obtenida de ICN.

Ensayo M1

Fuente de membranas:	Membranas celulares hrM1 CHO (Receptor Biology Inc., proveedor local: ANAWA, Suiza)
Ligando:	³ H-N-metilescopolamina (NEN Life Science Products, USA, 0.5nM)
Unión no específica:	En presencia de Atropina 5μM
Condiciones de incubación:	50μL de cada uno de membrana, ligando y compuesto en un volumen total de 250μL, 60 minutos a 22°C
Composición amortiguadora:	PBS, pH 7.4
Kd:	0.078±0.015 nM
B _{max} :	0.882±0.117 pmol/mg
Compuestos de referencia:	Atropina, 4-DAMP, Pirenzepina, Metocramina
Formato del ensayo:	Placas de 96 posos, filtración rápida, seguida de tres lavados en Tris 50 mM en NaCl 0.9% enfriado en hielo, secado y midiendo radioactividad en un dispositivo Topcount

Ensayo M2

Fuente de membranas:	Membranas celulares hrM2 CHO (Receptor Biology Inc., proveedor local: ANAWA, Suiza)
Ligando:	³ H-N-metilescopolamina (NEN Life Science Products, USA, 0.5nM)
Unión no específica:	En presencia de Atropina 10μM
Condiciones de incubación:	50μL de cada uno de membrana, ligando y compuesto en un volumen total de 250μL, 60 minutos a 22°C
Composición amortiguadora:	PBS, pH 7.4
Kd:	0.43±0.04 nM
B _{max} :	0.49±0.002 pmol/mg
Compuestos de referencia:	Atropina, 4-DAMP, Pirenzepina, Metocramina
Formato del ensayo:	Placas de 96 posos, filtración rápida, seguida de tres lavados en Tris 50 mM en NaCl 0.9% enfriado en hielo, secado y midiendo radioactividad en un dispositivo Topcount

172

Ensayo M3

Fuente de membranas:	Membranas celulares hrM3 CHO (Receptor Biology Inc., proveedor local: ANAWA, Suiza)
Ligando:	³ H-N-metilescopolamina (NEN Life Science Products, USA, 1 nM)
Unión no específica:	En presencia de Atropina 5 μM
Condiciones de incubación:	50 μL de cada uno de membrana, ligando y compuesto en un volumen total de 250 μL, 60 minutos a 22°C
Composición amortiguadora:	PBS, pH 7.4
Kd:	0.12±0.01 nM
B _{max} :	0.55± 0.04 pmol/mg
Compuestos de referencia:	Atropina, 4-DAMP, Pirenzepina, Metocramina
Formato del ensayo:	Placas de 96 posos, filtración rápida, seguida de tres lavados en Tris 50 mM en NaCl 0.9% enfriado en hielo, secado y midiendo radioactividad en un dispositivo Topcount

Ensayo M4

Fuente de membranas:	Membranas celulares hrM4 CHO (Receptor Biology Inc., proveedor local: ANAWA, Suiza)
Ligando:	³ H-N-metilescopolamina (NEN Life Science Products, USA, 1 nM)
Unión no específica:	En presencia de Atropina 5 μM
Condiciones de incubación:	50 μL de cada uno de membrana, ligando y compuesto en un volumen total de 250 μL, 60 minutos a 22°C
Composición amortiguadora:	PBS, pH 7.4
Kd:	0.15±0.01 nM
B _{max} :	1.17±0.05 pmol/mg
Compuestos de referencia:	Atropina, 4-DAMP, Pirenzepina, Metocramina
Formato del ensayo:	Placas de 96 posos, filtración rápida, seguida de tres lavados en Tris 50 mM en NaCl 0.9% enfriado en hielo, secado y midiendo radioactividad en un dispositivo Topcount

17

173

Ensayo M5

Fuente de membranas:	Membranas celulares hrM5 CHO (Receptor Biology Inc., proveedor local: ANAWA, Suiza)
Ligando:	^3H -N-metilescopolamina (NEN Life Science Products, USA, 1 nM)
Unión no específica:	En presencia de Atropina $5\mu\text{M}$
Condiciones de incubación:	$50\mu\text{L}$ de cada uno de membrana, ligando y compuesto en un volumen total de $250\mu\text{L}$, 60 minutos a 22°C
Composición amortiguadora:	PBS, pH 7.4
Kd:	0.34 ± 0.04 nM
B _{max} :	0.70 ± 0.07 pmol/mg
Compuestos de referencia:	Atropina, 4-DAMP, Pirenzepina, Metocitramina
Formato del ensayo:	Placas de 96 posos, filtración rápida, seguida de tres lavados en Tris 50 mM en NaCl 0.9% enfriado en hielo, secado y midiendo radioactividad en un dispositivo Topcount

Ensayo del Receptor Muscarínico de cerebro de Rata

Fuente de membranas:	Membranas de cerebro de rata (fracción P2) ABS Delaware, USA, proveedor local: ANAWA, Suiza)
Ligando:	^3H -QNB (NEN Life Science Products, USA, 0.1 nM)
Unión no específica:	En presencia de Atropina $1\mu\text{M}$
Condiciones de incubación:	$50\mu\text{L}$ de cada uno de membrana ($40\mu\text{g}$), ligando y compuesto en un volumen total de $250\mu\text{L}$, 90 minutos a 22°C
Composición amortiguadora:	50 mM Tris HCl, pH 7.4
Kd:	1.43 ± 0.1 nM
B _{max} :	7.94 ± 0.49 pmol/mg
Compuestos de referencia:	Atropina, 4-DAMP, Pirenzepina, Metocitramina
Formato del ensayo:	Placas de 96 posos, filtración rápida, seguida de tres lavados en 50 mM Tris HCl enfriado en hielo, secado y midiendo radioactividad en un dispositivo Topcount

18

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

SOLICITUD DE:

1



Conversión



Fusión



Patente de invención



Patente de Modelo de Utilidad



Registro de Diseño Industrial



Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea,
Suiza
Nacionalidad o domicilio: Basilea Suiza
Capital de Comercio: No aplica

IDENTIFICACIÓN

C.C. _____

NIT _____

C.E. _____

Otro _____

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá
D.C.

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT: ☐

C.E. ☐

OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4. CONVERSIÓN

5. DIVISIÓN

6. FUSIÓN

Expediente No.: _____

Expediente No.: 05.022.398

Expediente No.: _____

De: _____

A: _____

No. De divisionales: 1

Expediente No.: _____

7 Comprobante de pago No. 09-82,584 de noviembre 4 de 2009

8 Anexos:



Comprobante de pago de la tasa



Poderes si fuese el caso PROTOCOLO No. 17.398



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



Copia de la solicitud Divisional.

9

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

FIRMA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 August 2001 (23.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/60821 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 453/02,
453/06, 487/08, A61K 31/439, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/SE01/00329

(22) International Filing Date: 15 February 2001 (15.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0000540-5 18 February 2000 (18.02.2000) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PHILLIPS, Eiflon
[GB/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,
Wilmington, DE 19850-5437 (US). SCHMIESING,
Richard [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box
15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

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

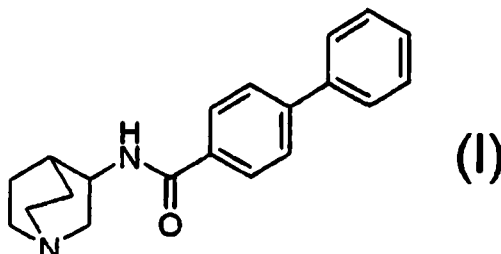
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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: NOVEL BIARYLCARBOXAMIDES



(57) Abstract: A compound of formula (I), wherein A repre-
sents (II), (III), (IV) or (V), D represents oxygen or sulfur; E
represents a single bond, oxygen, sulfur, or NR¹⁰; R represents
hydrogen or methyl; Ar¹ represents a 5- or 6-membered aro-
matic or heteroaromatic ring containing zero to three nitrogen
atoms, zero or one oxygen atom, and zero or one sulfur atom;
Ar² represents a 5- or 6-membered aromatic or heteroaromatic
ring containing zero to three nitrogen atoms, zero or one oxy-
gen atom, and zero or one sulfur atom or; an 8-, 9- or 10-mem-
bered fused aromatic or heteroaromatic ring system containing
zero to three nitrogen atoms, zero to one oxygen atom, and zero
to one sulfur atom; the aromatic rings Ar¹ and Ar² are option-
ally substituted with one or three substituents selected from:

halogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, CN, NO₂, NR¹R², CH₂NR¹R², OR³, CH₂OR³, CO₂R⁴, CF₃; R¹, R² and R³ are indepen-
dently C₁₋₄alkyl, aryl, heteroaryl, C(O)R⁵, C(O)NHR⁶, C(O)R⁷, SO₂R⁸ or R¹ and R² may together be (CH₂)_jG(CH₂)_k where G is
oxygen, sulfur, NR⁹, or a bond; j is 2 to 4; k is 0 to 2; R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰ are independently C₁₋₄alkyl, aryl, or heteroaryl;
or an enantiomer thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof; with the provisos that: (1) if D represents oxygen, E rep-
resents a single bond, and A represents (II) and either Ar¹ or Ar² represents a pyrazole ring, then all optional substituents on the
pyrazole ring shall be hydrogen; and (2) if Ar¹ represents a pyridine ring, Ar² represents an aryl ring, and A represents (II), then all
optional substituents on the pyridine ring shall be hydrogen; and (3) formula (I) does not represent (a); processes for preparing them,
pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, especially in the treatment or prophylaxis of psychotic and
intellectual impairment disorders.

and all racemic and tautomeric forms, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof and acid addition salts thereof and additionally the quaternary salts thereof; with the proviso that i) for a compound of formula I wherein the bicyclic ring system is quinuclidine, R may not represent an unsubstituted alkyl, alkenyl or alkynyl group; ii) for a compound of formula I wherein the bicyclic ring system is 1-azabicyclo[3,2,1]octane, the group $-(CH_2)_n-X-R$ may not represent a propoxy group; and iii) for a compound of formula I wherein the bicyclic ring system is 1-azabicyclo[2,2,2]octane, the group $-(CH_2)_n-X-R$ may not represent a 3-(2-pyridinyloxy)- group.

Examples of alkyl groups for the purposes of this invention are branched or unbranched C_{1-6} -alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl and hexyl groups as well as the branched isomers thereof such as isopropyl, isobutyl, tert.-butyl, sec.-butyl etc.; the C_{3-6} -alkenyl groups are branched or unbranched C_{3-6} -alkenyl groups - such as propenyl, butenyl, pentenyl and hexenyl groups - having a single double bond; C_{3-6} -alkynyl groups are branched or unbranched C_{3-6} -alkynyl groups - such as propynyl, butynyl and pentynyl - having a single triple bond. Alkenyl or alkynyl groups in which a double or triple bond respectively is in a terminal position are preferred.

The term "substituted phenyl" indicates, unless otherwise stated, phenyl groups which are mono-, di- or trisubstituted by a halogen atom, or by a hydroxy, a branched or unbranched C_{1-5} -alkyl, a substituted or unsubstituted C_{3-6} -cycloalkyl, a C_{1-5} -hydroxyalkyl, an amino or a mono- or disubstituted- C_{1-4} -alkylamino group. The terms "substituted cycloalkyl" and "substituted biphenyl" indicate cycloalkyl and biphenyl groups in which the cycloalkyl ring and either of the phenyl rings in a biphenyl group may be substituted as specified

above for a substituted phenyl group. Examples of substituted phenyl groups include:

- 5 2-chlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-bromophenyl,
3-fluorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 4-hydroxyphenyl,
2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 3-ethylphenyl,
4-propylphenyl, 4-isopropylphenyl, 4-butylphenyl,
4-tert.-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 2,4-dimethylphenyl,
2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl,
10 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl,
2-propoxyphenyl, 4-butoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl,
3,4,5-trimethoxyphenyl.

- 15 The term "heterocyclic group" indicates a 5- to 7-
membered ring which contains one or more heteroatoms
selected from oxygen, sulphur and nitrogen and onto
which another aromatic ring, preferably a phenyl group,
may optionally be fused.

- 20 Examples of saturated heterocyclic 6-membered rings
include: 1,4- and 1,3-dioxan, morpholine,
thiomorpholine, piperidine, piperazine, 4-C₁₋₄-
alkylpiperazine, N-hydroxy-C₁₋₄-alkylpiperazine, 2,5-
diketopiperazine and tetrahydropyran. Examples of
saturated heterocyclic 5-membered rings include:
25 tetrahydropyrrole, tetrahydrofuran, proline,
tetrahydropyrazole, imidazolidine, hydroxyproline,
pyrrolidine, pyrazolidine, pyrrolidone, thiolan,
butyrolactone and 1,2-oxathiolan.

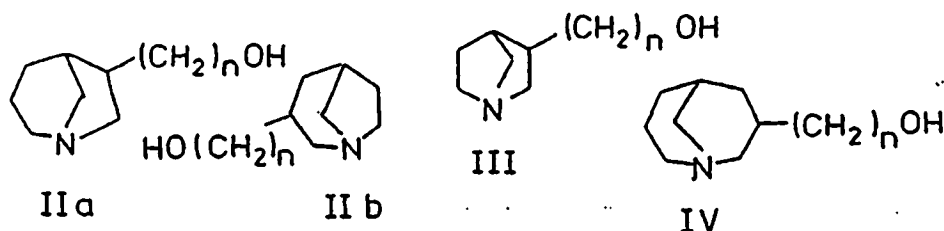
- 30 Examples of 5-, 6- and 7-membered mono- and
polyunsaturated heterocyclic rings include:
pyrrole, imidazole, imidazoline, 1,2,4- and 1,2,3-
triazole, tetrazole, isothiazole, furan, dihydrofuran,
thiophene, pyridine, pyrimidine, pyran, 2,5-
dihydropyrrole, thiazole, thiadiazine, azepine, 1,2-
35 oxathiepan, pyrazoline, dimethylpyrrole, 2-acylfuran and
dihydrothiophene. Examples of other heteroaryl groups
include pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl,

is cleaved and the compounds are optionally converted into their acid addition salts or quaternary compounds using known reaction conditions; the preferred quaternary compounds are the methiodides and methobromides.

Preferred reagents for the deprotonation step are sodium hydride, sodium amide and alkali metal alkoxides such as potassium tert.-butoxide.

Preferred acid addition salts are physiologically acceptable acid addition salts and include, for example salts with hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, methanesulphonic, ethanesulphonic, toluenesulphonic, benzenesulphonic, lactic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric and benzoic acid.

The starting compounds required for the synthesis, namely the corresponding hydroxyazabicycloalkanes, are known from the prior art, being of formula



Thus, for example, for those wherein n represents 0 from JACS 74, 2215 (1952) (IIa), J. Org. Chem. 33, 4376 (1968) (IIb), European Patent Application 307 140 (III) and J. Pharm. Science 52, 331 (1954) (IV). Starting compounds (R = H) wherein n represents 1 or 2 can be obtained by reduction of the corresponding alkylesters (X-R = COOalkyl). Starting from the corresponding ketones the thiols of general formulae II and III may be prepared analogously to the method described in J. Chem. 43, 1965.

184

184

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Apoderado

ASUNTO Radicación 05-022398
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 452
 Folios 14

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2003/009772
Fecha de Presentación Internal. 03 de Septiembre 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: 5 a 52 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 53 a 59 como se radicó inicialmente
 Folios 90 a 95 modificadas
 Folios 127 a 138 modificadas
 Folios 164 a 166 modificadas
Prioridad: Folios: 1
 04 de Septiembre de 2002, UK, 0220581.3
Respuesta del solicitante: Folios 119 a 126

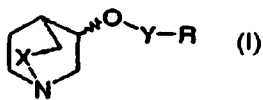
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 04 de Septiembre de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"AZA-BICICLO-ALQUIL-ÉTERES Y SU USO COMO AGONISTAS DE ALFA7-NACHR"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en derivados de aza-bicicloalquilo de fórmula I:



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles como agonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ (nAChRs).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas y su proceso de preparación.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K31/501; A61K31/506

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El compuesto de la reivindicación 2 (Ver Folio 164, línea 30) correspondiente al (R)-3-(5-fenil-piridin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, no se encuentra definido por la estructura Markush presentada en cuanto a la posición 6 con respecto a la piridina.

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: 04 de Septiembre de 2002
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: **04/09/2002** se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

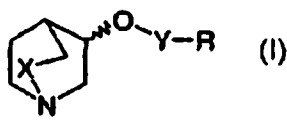
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/60821	Novel biarylcarboxamides	23/08/2001
D5	CA 2042860	Bicyclic 1-Aza-cycloalkanes	20/11/1991

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

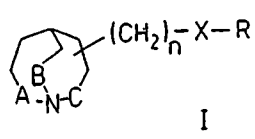
Novedad (artículo 16 D486)

Estructura química

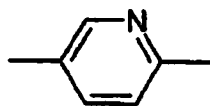
La reivindicación 1 se refiere a un derivado de aza-bicicloalquilo de I fórmula I:



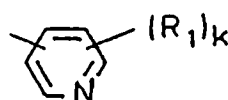
D5 da a conocer compuestos con fórmula I:



La característica **esencial** de los compuestos de la reivindicación 1, es decir: cuando X es CH₂, Y es un grupo de la fórmula:



Y R es fenilo el cual se encuentra insustituido o mono-, di- o tri-sustituido por halógeno, ciano entre otros; ya se encontraba previamente divulgado en **D5**; pues cuando se realizan las sustituciones planteadas en dicha anterioridad, para A, B, C independientemente cuando cada uno representan CH₂ o un enlace sencillo (Ver página 38, líneas 31-32), n representa cero (Ver página 38, línea 34), X representa oxígeno (Ver página 38, línea 34), R representa un grupo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no (Ver página 38, líneas 21-22) y donde la sustitución puede ser: (Ver página 40, línea 19, 2ª columna) y R¹ es un grupo fenilo sustituido o no y k es 1. (Ver página 41, líneas 28)



Y cuando se refiere al término fenilo sustituido, el cual puede estar con grupos mono, di o tri sustituidos, por un átomo de halógeno y una cadena alquímica C₁₋₅ ramificada o no. Y además, cuando entre los ejemplos de las sustituciones en el anillo fenilo se incluyen, entre otros: 2-clorofenil, 2-metilfenil, 4metil-fenil, 3-trifluorometilfenil; se había divulgado previamente en **D5**. Por lo cual la reivindicación no es nueva para las sustituciones presentadas.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Estructura química

El estado de la técnica más cercano estructuralmente es **D5**, pues da a conocer compuestos con los mismos elementos esenciales como son derivados aza-biciclo-alquil-éteres.

Los compuestos objeto de la presente solicitud se diferencian de los compuestos de **D5**, en las sustituciones en el anillo fenilo como ciano, metiléndioxi y un alquilo sustituido, las cuales no se encuentran reportadas en dicha anterioridad.

El hecho de incluir estas sustituciones en las estructuras en los compuestos de **D5**, causa que los compuestos tengan actividad sobre los receptores de acetilcolina nicotínicos α7 de forma selectiva.

El Problema Técnico Objetivo era obtener compuestos "agonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos α7(nAChRs)".

D1 describe una manera de solucionar el problema técnico, en compuestos como potentes ligandos de los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs), donde las sustituciones anteriormente planteadas como diferentes en el anillo aromático se encuentran sugeridas (Ver página 61, líneas 21-25-Ar²-**D1**) (Ver resumen)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "obtener compuestos aza biciclo alquil éteres", incluiría "sustituciones diferentes en el

anillo fenilo" que se revelan en D1, en las estructuras químicas de los compuestos que se enseñan en D5, logrando de esta forma los compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2-5 y 7 no mencionan alguna característica que haga inventiva a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Proceso de preparación:

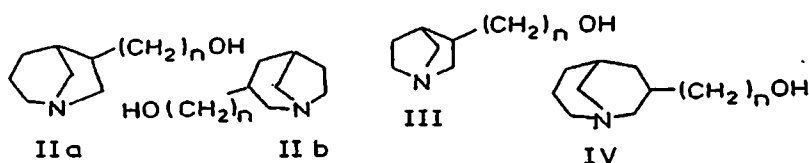
La reivindicación 6 se refiere al proceso de preparación de un derivado de azabicyclo de la fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo, el cual comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde Y y R son como se definieron en la reivindicación 1 y z es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, i y OS₂CF₃ con un compuesto de la fórmula (III)



D5 enseña previamente los compuestos de partida para su correspondiente síntesis tales como el IIa, IIb, III y IV (Ver página 13, 20-25):



El proceso objeto de esta solicitud se diferencia del divulgado en D5, en que no se reportan los grupos salientes a emplear.

El hecho de incluir como compuestos de partida los alcoholes azabicyclo empleando grupos salientes como halógeno y trifluorometilsulfonato, causaría que se obtuviera el proceso de preparación de los compuestos de forma sencilla y rápida.

El Problema Técnico Objetivo era "cómo obtener el proceso de preparación para agonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ (nAChRs)".

D1 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante el proceso de preparación para la unión de los grupos heteroarilos en los compuestos de fórmula I, empleando un grupo saliente J el cual puede ser halógeno o el grupo OSO₂CF₃. (Ver esquema 1, página 15, líneas 5-7)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "preparar los compuestos azabicyclo éteres", incluiría "grupos salientes como son halógenos y un grupo OSO₂CF₃." a los que se revelan en D1, en los compuestos de partida similares que se enseñan en D5, logrando de esta forma el proceso de preparación de la reivindicación 6. Por tanto, la reivindicación 6 no tiene 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 01/60821	1-7	Nivel Inventivo
D5	CA 2042860	1-7	Novedad (Parcialmente) Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto a lo referido por el solicitante en el Folio 158, éste aclara que parte de concentraciones 1micromolar (10^{-6} molar) y que un valor de pEC50 de 5 a 8, equivalen a un valor de 10 (μ M) micromolar a 10 (nM) nanomolar.

El solicitante de acuerdo con el Folio 159, anexa datos biológicos donde informa la selectividad de los compuestos sobre el receptor $\alpha 7nAChR$, sin embargo a la luz del documento D5 se sugiere evidenciar que comparativamente con los compuestos objeto de esta solicitud presentan dicha selectividad, con las sustituciones planteadas.

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.


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 15 Ene 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 04234	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---