

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-082834-00003-0000
Fee: 2006-11-02 13:47:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 06-082.834

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE
AZABICICLO(3.1.0)HEXANO UTILES COMO MODULADORES DE LOS
RECEPTORES DE DOPAMINA D3."

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA N° 364
DE FECHA 20 DE OCTUBRE DE 2006, OFICIO N° 11914
(EXAMEN DE FORMA)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado de ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar al presente memorial el Reporte de Examen Preliminar Internacional, junto con su correspondiente traducción.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. No. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexo: Reporte Preliminar Internacional

458 2

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: RK/PB80760
Solicitud Internacional No.: PCT/EP2005/001940
Fecha de presentación internacional: 21.02.2005
Fecha de prioridad: 23.02.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 403/12 A61K 31/403 A61P 25/00
Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.
2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene 1 ANEXO, que comprende.
 - a. ☒ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 14.09.2005
 Fecha de elaboración de este reporte: 18.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
 Oficina de Patentes Europea
 D-10958 Berlin
 Tel: +49 30 25901 - 0
 Fax: +49 30 25901 - 840

Funcionario Autorizado: Rufet, J
 Tel: + 49 30 25901-332

4604

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☒ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 81, 83 - 129 tal como se presentaron inicialmente

82 presentada por fax el 13.09.2005

Reivindicaciones, Números

1 - 34 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

461 / 5

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 22 - 25 (con respecto a la aplicación industrial)

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 22 - 25 (con respecto a la aplicación industrial)
- ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:
 - ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la

462/8

Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.

- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-34 No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones 1-34 No: Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-21, 26-34 No: Reivindicaciones

463 7

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 22- 25 se relacionan con materia considerada cubierta por esta Autoridad mediante provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT). Para la evaluación de las presentes reivindicaciones redactadas 22- 25 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/40471 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 23 de mayo de 2002
D2: WO 00/42037 A (BASF AG) 20 de julio de 2000
D3: WO 03/035622 A (PFIZER PRODUCTS INC) 1 de mayo de 2003

2. Novedad

Los antecedentes D1- D2 también se refieren a derivados de 1,2,4- triazol como moduladores de receptores de dopamina D3 y útiles para el tratamiento de condiciones psicóticas o el abuso de sustancias psicoactivas.

Los compuestos del antecedente D3 describen también el enlazador $-(CHR_2)(CH_2)_2-S-$ entre el grupo triazolilo y la fracción N- heterocíclica.

Los compuestos de D1- D2 no tienen, como fracción N- heterocíclica, una fracción de 3- azabicyclo(3.1.0)hexano en su estructura.

El antecedente D3 hace referencia a derivados de 3- azabicyclo(3.1.0)hexano también útiles para el tratamiento del abuso de sustancias psicoactivas. Los compuestos del antecedente D3 no tienen una fracción 1,2,4- triazolilo unida a la fracción 3- azabicyclo(3.1.0)hexano por medio de un grupo $-(CHR_2)(CH_2)_2-S-$, y no tienen un fenilo o heterocíclico como sustituto sobre la posición 3 de la fracción 3- azabicyclo(3.1.0)hexano. Se considera por lo tanto que la materia de las reivindicaciones 1- 34 son novedosas con respecto a la divulgación de los antecedentes D1- D3 según lo establecido en el Artículo 33(2) del PCT.

9
465

3. Nivel Inventivo

3.1. Se considera que los antecedentes D1- D2 representan de manera igual al estado de la técnica más cercano, puesto que estos documentos también divulgan derivados de 1,2,4- triazol útiles en el tratamiento de condiciones psicóticas o el abuso de sustancias psicoactivas que tienen solo una diferencia estructural principal, a saber, la fracción N-heterocíclica.

3.2. Empezando con la enseñanza del estado de la técnica más cercano, el problema planteado por la presente solicitud debe entenderse como el suministro de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de condiciones psicóticas o el abuso de sustancias psicoactivas.

3.3. En vista de los ejemplos y la información técnica indicada en la página 42, líneas 5- 7 como también la enseñanza de los antecedentes D1 y D2, es factible que el problema tal como se definió anteriormente haya sido efectivamente resuelto por las características técnicas de los compuestos reivindicados según la fórmula (I).

3.4. Para aquella persona capacitada, en vista de la enseñanza de los antecedentes D1- D3 tomados de manera separada o en combinación, y tomando en consideración las diferencias estructurales significativas entre los compuestos de la fórmula (I) y aquellos de los antecedentes D1- D3, la solución propuesta al problema planteado anteriormente no era previsible.

Indudablemente, tomando las enseñanzas de D1 o D2, no existen indicios para la persona capacitada para que reemplace en primer lugar un grupo tetrahidrobenzacepinilo (D1) o un grupo hexahidrobenzo(e)indolilo (D2) por un grupo 3- azabicyclo(3.1.0)hexano conocido a partir del antecedente D3 y en segundo lugar cambiar la posición del sustituto cíclico G según la presente fórmula (I) con el fin de obtener los compuestos reivindicados de la presente solicitud.

De manera que se considera que la materia de las reivindicaciones 1- 34 posee un nivel inventivo según lo establecido por el Artículo 33(3) del PCT.

3.5. Se entiende que el Solicitante tiene derecho en reivindicar todas las modificaciones obvias de lo que haya descrito y que variaciones alternas tienen que estar soportadas por cierto número de ejemplos. Sin embargo, se observa que expresiones tales como "heterociclilo" en la reivindicación 1 u "opcionalmente sustituido" en la reivindicación 6 son especulativas según el Artículo 33(3) del PCT y la Regla 6.2(a), abarcando una gran variedad de posibilidades estructurales aún no exploradas por el Solicitante, de lo cual el efecto no puede preverse con respecto al problema a resolverse.

Adicionalmente, no puede esperarse de aquella persona capacitada en el estado de la técnica, utilizando la enseñanza divulgada en la presente solicitud y sus conocimientos técnicos, en ser capaz de reproducir todas las posibilidades realmente reivindicadas bajo esta expresión sin dificultades excesivas. Según la descripción, página 5, línea 9, la expresión "heterociclilo" tienen un significado específico.

Ítem VIII

1. Las reivindicaciones 26 y 31 de uso médico no son aceptables bajo el Artículo 6 del PCT. La aplicación terapéutica es definida funcionalmente mediante un mecanismo

de acción el cual no permite ninguna aplicación práctica en la forma de un tratamiento definido y real de una condición patológica.

2. Debido a la expresión "sustituido opcionalmente", la reivindicación 6 no puede depender de la reivindicación 1, puesto que en la reivindicación 1, los sustitutos opcionales para el sustituto R₄ están definidos adecuadamente. De manera que existe una discrepancia entre las reivindicaciones 1 y 6 (Artículo 6 del PCT).

... il]tio}propil)- 1- [4- (trifluorometil)fenil]- 3- azabicyclo[3.1.0]hexano (Ejemplo 14, 9 g) en Et₂O (anhidro, 135 ml). Se permitió que la suspensión resultante permaneciera en agitación a temperatura ambiente por dos horas. El sólido luego fue filtrado, lavado con Et₂O y secado al vacío toda la noche para así dar el compuesto del título (8.9 g) como un sólido blancuzco (y = 92%).

NMR (¹H, DMSO): δ 10.16 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.1 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.5 (bm, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (quint, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.62/1.23 (vt, 2H). MS (m/z): 464 [MH]⁺.

Ejemplo 16: Hidrocloruro de (1R,5S/1S,5R)- 1- [2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil]- 3- (3- {[4- metil- 5- (4- metil- 1,3- oxazol- 5- il)- 4H- 1,2,4- triazol- 3- il]tio}propil)- 3- azabicyclo[3.1.0]hexano

Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)- 1- [2- fluoro- 4- (trifluorometil)fenil]- 3- azabicyclo[3.1.0]hexano (preparación 38, 700 mg, 2.8 mmol), 3- [(3- cloropropil)tio]- 4- metil- 5- (4- metil- 1,3- oxazol- 5- il)- 4H- 1,2,4- triazol (preparación 14, 3.4 mmol), Na₂CO₃ (3.4 mmol) y NaI (3.4 mmol) en DMF (anhidro, 6 ml) fue calentado a 60°C por 24 horas. Luego de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado y secado sobre Na₂SO₄. Esta solución fue filtrada y el filtrado fue concentrado al vacío. El crudo fue purificado utilizando cromatografía flash (diclorometano a 10% MeOH en diclorometano) para rendir 503 mg de la base libre del compuesto del título.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.32- 7.2 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (t, 1H), 0.76 (dd, 1H). MS (m/z): 482.2[MH]⁺.

El compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco siguiendo el método descrito para el Ejemplo 15.

NMR (¹H, DMSO): δ 10.28 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 4/ 3.57 (d/m, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.5- 3.2 (vbm, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (quint, 2H), 1.62/1.16 (2t, 2H).

El Ejemplo 16 fue separado para proporcionar los enantiómeros de manera separada mediante HPLC semi- preparativo usando una columna quiral Chiralpak AD 10 μm, 250 x 21 mm, eluyente A: n- hexano; B: isopropanol + 0.1% amina isopropílica, gradiente isocrático 9% B, tasa de flujo 7 ml/min, detección de UV a 200- 400 nm. Los tiempos de retención dados fueron obtenidos utilizando un HPLC analítico usando una columna quiral Chiralpak AD- H 5 μm, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n- hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 15% B, tasa de flujo 0.8 ml/min, detección de UV a 200- 400 nm.

Enantiómero 1 fue recuperado como un sólido blanco, Rt = 15.4 minutos

Enantiómero 2 fue recuperado como un sólido blanco, Rt = 16.3 minutos

Enantiómero 2 mostró un $\text{fdKi (D3)} > 1$ unidad logarítmica más alta comparado con el enantiómero 1.

~~12~~
468

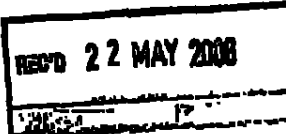
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

13
469

Applicant's or agent's file reference RK/PB80760	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/EP2005/001940	International filing date (day/month/year) 21.02.2005	Priority date (day/month/year) 23.02.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/12 A61K31/403 A61P25/00		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 36(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14.09.2005	Date of completion of this report 18.05.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - Göttinger Str. 103 D-10588 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840	Authorized officer Rufet, J Telephone No. +49 30 25901-332 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/001940

14
470

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-81, 83-129 as originally filed
82 filed with telefax on 13.09.2005

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/001940

471 15

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 22-25 with respect to industrial applicability

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 22-25 with respect to industrial applicability
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

16
472

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/001840

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21, 28-34
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III.

Claims 22-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (article 34(4)(a)(i) PCT). For the assessment of the presently worded claims 22-25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also depend upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

- D1 : WO 02/40471 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C) 23 May 2002
- D2 : WO 00/42037 A (BASF AG) 20 July 2000
- D3 : WO 03/035822 A (PFIZER PRODUCTS INC) 1 May 2003

2. Novelty

Documents D1-D2 refer also to 1,2,4-triazole derivatives as modulators of dopamine D3 receptors and useful for treating psychotic conditions or substance abuse.

The compounds of D3 describe also the linker $-(CH_2)_2-S-$ between the triazolyl group and the N-heterocyclic moiety.

The compounds of D1-D2 do not have, as N-heterocyclic moiety, a 3-azabicyclo(3.1.0) hexane moiety in their structure.

Documents D3 refers to 3-azabicyclo(3.1.0) hexane derivatives also useful for treating substance abuse. The compounds of D3 do not have a 1,2,4-triazolyl moiety linked to the 3-azabicyclo(3.1.0) hexane moiety via a $-(CH_2)_2-S-$ group, and do not have a phenyl or heterocyclic as substituent at the position 3 of the 3-azabicyclo(3.1.0) hexane moiety.

The subject-matter of claims 1-34 is therefore considered to be novel (Article 33(2) PCT) over the teaching of the prior art documents D1-D3.

3. Inventive step

3.1 Documents D1-D2 are considered to represent equally the closest prior art, because these documents also disclose 1,2,4-triazole derivatives useful for treating psychotic conditions or substance abuse having only one major structural difference namely the N-heterocyclic moiety.

3.2 Starting from the teaching of the closest prior art, the problem underlying the present application should be seen in the provision of further compounds useful for treating psychotic conditions or substance abuse.

3.3 In view of the examples and the technical information indicated in p. 42, l. 5-7 as well as the teaching of D1-D2 it is credible that the problem as defined above has actually been solved by the technical features of the claimed compounds according to formula (I).

3.4 For a skilled person, in view of the teaching of the prior art documents D1-D3 taken separately or in combination, and considering the significant structural differences between the compounds of formula (I) and those of the prior art D1-D3, the proposed solution to the abovementioned problem was not foreseeable.

Indeed, starting from the teaching of D1 or D2 there is no indication for the skilled person to firstly replace a tetrahydrobenzazepinyl group (D1) or a hexahydrobenzo(e)indolyl group (D2) by a 3-azabicyclo(3.1.0) hexane group known from D3 and secondly to change the position of the cyclic substituent G according to present formula (I) in order to obtain the claimed compounds of the present application.

Consequently the subject-matter of claims 1-34 is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

3.5 It is realized that the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what he has described and that alternative variations have to be supported by a certain number of examples. However, it is noted that expressions like "heterocycli" in claim 1 or "optionally substituted" in claim 6 are speculative in the sense of Art. 33(3) PCT and Rule 6.2(a), embracing a great variety of structural possibilities not yet explored by the Applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem to be solved. Furthermore, it cannot be expected for the skilled man using the teaching disclosed in the

475

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/001940

current application and his technical knowledge to be able to reproduce without undue burden all the possibilities which are actually claimed under this expression. According to the description, p. 5, l. 9, the expression "heterocyclyl" has a specific meaning.

Re Item VIII.

1. Medical use claims 26 and 31 are not acceptable under Art. 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition.

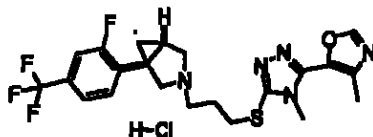
2. Due to the expression "optionally substituted", claim 6 cannot be dependent on claim 1, since in claim 1 the optional substituents for the substituent R_4 are properly defined. Consequently there is a discrepancy between claims 1 and 6 (Art. 6 PCT).

476

yl]thio)propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Example 14, 9 g) in Et₂O (anhydrous, 135 mL). The resulting suspension was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solid was then filtered, washed with Et₂O and dried *in vacuo* overnight to provide the title compound (8.9 g) as off white solid (γ = 92%).

5 NMR (¹H, DMSO): δ 10.16 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.1 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.5 (bm, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (quint, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.62/1.23 (vt, 2H). MS (*m/z*): 484 [MH]⁺.

10 Example 16: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-{3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



15 A mixture of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 38, 700 mg, 2.8 mmol), 3-[(3-Chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (Preparation 14, 3.4 mmol), Na₂CO₃ (3.4 mmol) and NaI (3.4 mmol) in DMF (anhydrous, 6 mL) was heated at 80 °C for 24 h. After elimination of the solvent under *vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. This solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 503 mg of the free base of the title compound.

20 NMR (¹H, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.32-7.2 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (t, 1H), 0.76 (dd, 1H). MS (*m/z*): 482.2 [MH]⁺.

25 The title compound was obtained as a white solid following the method described for Example 15.

NMR (¹H, DMSO): δ 10.28 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 4/ 3.57 (d/m, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.5-3.2 (vbm, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (quint, 2H), 1.62/1.16 (2t, 2H).

30 Example 16 was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chiralpak AD 10 μ m, 250 x 21 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol + 0.1% isopropyl amine, gradient isocratic 9% B, flow rate 7 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column Chiralpak AD-H 5 μ m, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol, gradient isocratic 15% B, flow rate 0.8 mL/min, detection UV at 200-400 nm.

Enantiomer 1 was recovered as white solid, Rt = 15.4 min.

Enantiomer 2 was recovered as white solid, Rt = 16.3 min.

Enantiomer 2 showed fpK_i (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

40