

1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-112541- -00003-0000

Fecha: 2010-12-14 16:29:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Re: Expediente No. 06-112.541

Solicitud de Patente de Invención titulada: “3-(4-HETEROARILCICLOHEXIL
AMINO)CICLOPENTANOCARBOXAMIDAS COMO MODULADORES DE
RECEPTORES DE QUIMIOCINA”.

Solicitante: INCYTE CORPORATION

Nuestra. Ref.: P2006/000221

RESPUESTA AL OFICIO No. 12067, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 322
DE FECHA 17 DE SEPTIEMBRE DE 2010
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se han eliminado las Reivindicaciones 4, 11 y 28 a 32;
- se han limitado los significados de los sustituyentes R¹ y R⁵ en la Reivindicación 1;
- en la Reivindicación 1 se han incluido los significados de los términos “heterociclilo”, “heteroarilo”, “halo”, “haloalquilo”, “cicloalquilo”, “cicloalquilalquilo” y “aralquilo”, de

acuerdo con el Capítulo Descriptivo, desde la página 19, línea 1, hasta la página 24, línea 2.

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

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 25 a 32 no son patentables porque se refieren métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que se han eliminado las Reivindicaciones 28 a 32.

Adicionalmente, en cuanto a las Reivindicación 25 a 27, se ha especificado que el método allí reclamado se desarrolla *in vitro*.

3. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 carece de concisión, puesto que incluye una excesiva cantidad de significados, que generan un gran número de compuestos. Particularmente, el Examinador señala que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁹, no están definidos específicamente. Adicionalmente, el Examinador resalta que la expresión "heterociclilo" no se encuentra definida, así como tampoco se encuentra definido cuáles profármacos se pueden obtener de los compuestos de Fórmula I.

El Examinador sugiere definir los sustituyentes de forma específica de tal forma que se logre una generalización razonable de los compuestos ejemplificados.

b- En primer lugar, difiero respetuosamente de la posición del Examinador, pues si bien, de acuerdo con la Decisión 486 en su artículo 28(e), la solicitud debe incluir una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención (lo cual se realiza tradicionalmente mediante el uso de ejemplos), esto no implica de ninguna manera que el alcance de la invención deba limitarse a dichos ejemplos ilustrativos de cómo se puede llevar a la práctica la invención. Por el contrario, la materia reclamada en una solicitud de patente se limita por el concepto inventivo desarrollado y no por las posibles modalidades independientes en que éste puede materializarse. Restringir el alcance de la

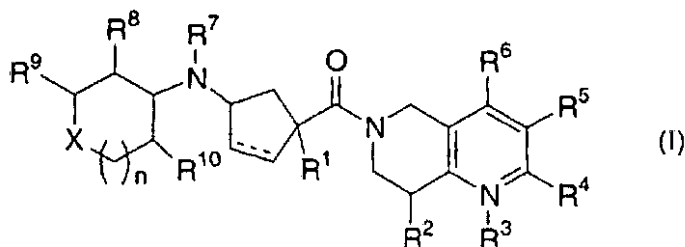
invención exclusivamente a los ejemplos dejaría sin protección a composiciones de la invención no incluidas en los ejemplos. En el mismo sentido, resulta insensato esperar que todas las posibles modalidades comprendidas en un concepto inventivo sean materializadas y ejemplificadas en una solicitud de patente; tal requerimiento impondría una carga excesiva al solicitante. Sin embargo, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención, se ha limitado el significado de los sustituyentes R^1 y R^5 de la siguiente forma:

- R^1 se ha limitado exclusivamente a alquilo C_{1-6} , de acuerdo con la antigua Reivindicación 4, eliminando los grupos alquil (C_{0-6}) -O-(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{0-6})-S-(alquilo C_{1-6}), (alquil C_{0-6})-(cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{0-6}), OH, CO_2R^{10} , heterociclilo, CN, $NR^{10}R^{12}$, NSO_2R^{10} , $NCOR^{10}$, NCO_2R^{10} , $NCOR^{10}$, $CR^{11}CO_2R^{10}$, $CR^{11}OCOR^{10}$ o fenilo;
- R^5 se ha limitado exclusivamente a alquilo C_{1-6} sustituido por 1 a 4 F, de acuerdo con la antigua Reivindicación 11, eliminando los grupos alcoxi C_{1-6} , CO-(alquilo C_{1-6}), tioalcoxi C_{1-6} , piridilo, F, Cl, Br, cicloalquilo C_{4-6} , cicloalquiloxi C_{4-6} , fenilo, feniloxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquiloxi C_{3-6} , heterociclilo, CN o CO_2R^{10} .

Adicionalmente, en la Reivindicación 1 se han incluido los significados de los términos “heterociclilo”, “heteroarilo”, “halo”, “haloalquilo”, “cicloalquilo”, “cicloalquilalquilo” y “aralquilo”, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, desde la página 19, línea 1, hasta la página 24, línea 2. Por último, el término profármaco se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que la patente WO03/092586 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador señala que D1 divulga compuestos derivados de 3-(4-heteroarilciclohexamino) ciclopentanocarboxamidas de Fórmula I:



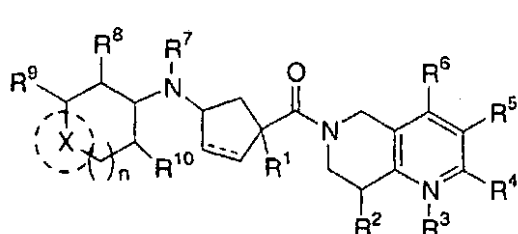
útiles como moduladores de receptores de quimiocina, especialmente, de tipo CCR-2. Para el Examinador, la única diferencia entre los compuestos de la presente invención y los compuestos divulgados en D1, es que el radical R^9 en la presente invención es heterociclo y en D1 es un grupo fenilo, bencilo o cicloalquilo.

K

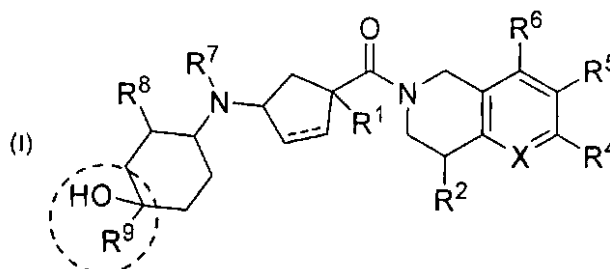
Adicionalmente, el Examinador resalta que la actividad de los compuestos de D1 es mayor ($<1\mu\text{M}$) a la actividad que exhiben los compuestos de la presente invención ($<3000\text{nM}$).

El Examinador concluye que a la luz de lo divulgado en D1, la persona medianamente versada en la materia habría hecho una modificación alternativa en el radical R^9 , sin que lo anterior produzca una ventaja, y por tanto, los compuestos aquí reclamados y sus composiciones carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que los compuestos divulgados en D1 incluyen necesariamente como sustituyente del átomo X, un grupo cicloalquilo, bencilo o fenilo (cuando X es $\text{CR}^{21}\text{R}^{22}$, R^{21} es OH y R^{22} es cicloalquilo, bencilo o fenilo). Por el contrario, los compuestos de la presente invención, tal como lo señala el Examinador, contemplan en la misma posición, un grupo heterociclo (R^9), como se ilustra a continuación:



D1



Presente Solicitud

Ninguno de los ejemplos en D1 ilustra un grupo cíclico en la posición que ocupa el radical R^9 en la presente invención. De la misma forma, ningún ejemplo ilustra la unión directa de un grupo hidroxilo al mismo carbono al que se encuentra unido R^9 en la presente invención. Por el contrario, los ejemplos de D1 enseñan principalmente un anillo tetrahidropirano (en donde X es O), obviamente sin ninguna sustitución adicional sobre dicha posición (químicamente imposible dada la valencia del oxígeno) o anillo, mientras que en la presente invención se reclama un compuesto que contiene obligatoriamente un grupo ciclohexano, necesariamente sustituido por OH y R^9 .

Por todo lo anterior, es claro que las diferencias estructurales entre los compuestos divulgados en D1 y los compuestos de la presente invención son más relevantes que el simple significado del radical R^9 . Nada en D1 enseña o incluso sugiere a la persona medianamente versada en la materia que compuestos que contienen un grupo OH y un heterociclo sustituyendo el grupo ciclohexano, podría proporcionar actividad moduladora de los receptores de quimiocinas, específicamente CCR-2. Es más, ninguna de las enseñanzas en D1 motivarían a la persona

5

medianamente versada en la materia, con alguna expectativa de éxito en la modulación de los receptores de quimiocinas, a modificar dichos compuestos, específicamente reemplazando X por un átomo de carbono sustituido por un grupo heterociclo y un grupo OH, ambos, grupos estructuralmente diferentes a los grupos fenilo, bencilo o cicloalquilo divulgados en D1.

Evidentemente, existen diferencias marcadas entre la presente invención y la referencia citada que resultan de suma importancia, al tratarse de cambios estructurales tan relevantes que convierten a los compuestos de la presente invención en compuestos completamente diferentes a los compuestos divulgados en D1. Por lo tanto, solicito respetuosamente al Examinador indicar las enseñanzas específicas en D1 que motivarían específicamente a una persona medianamente versada en la materia a:

- usar un anillo ciclohexano en lugar de un anillo tetrahidropirano no sustituido; e
- incluir un grupo hidroxilo y un heterociclo como sustituyentes del anillo ciclohexano, en la misma posición del átomo de oxígeno en el anillo tetrahidropirano ilustrado en los ejemplos de D1.

En este punto es importante resaltar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los compuestos reivindicados de hecho existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. De igual manera, el criterio no puede involucrar la cuestión de si las técnicas aplicadas en el desarrollo de la invención son comunes u obvias, sino más bien si la sal podía derivarse de manera evidente del arte previo.

Tal y como lo establecen las directrices del Manual Andino de Patentes (MAP), “la cuestión para el Examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia”¹. Es más, en el análisis de nivel inventivo el Examinador debe proporcionar argumentos claros e inequívocos que expliquen las motivaciones expresamente contenidas en el arte previo que necesariamente conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a la invención reivindicada², sin necesidad de experimentación adicional alguna, y con una expectativa de éxito indudable sobre los resultados a alcanzar. En el presente caso, a menos que el Examinador pueda señalar enseñanzas concretas en D1 que conduzcan inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a realizar los cambios estructurales reivindicados en los compuestos de la

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 10.2.1. Página 77.

presente invención, claramente, no existe motivación alguna en el arte previo que permita la derivación evidente de la invención.

ii) Por último, me permito llamar la atención del Examinador sobre el hecho de que el documento citado como D1 en el examen de fondo, fue calificado en el Reporte de Búsqueda Internacional como una referencia de categoría "A", indicando así que es un documento que define el estado general de la técnica, y no se considera que sea de relevancia particular. Adicionalmente, es importante señalar que en dicho reporte, se reconoce la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial de la materia reivindicada en su totalidad. Para referencia del Examinador, se anexa al presente memorial el Reporte de Búsqueda Internacional, y la Opinión Escrita sobre la Patentabilidad de la Autoridad de Búsqueda Internacional.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US 7,307,086).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2920 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

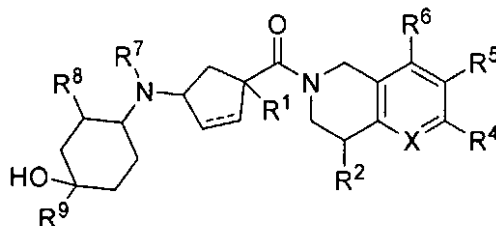
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Reporte de Búsqueda Internacional y Opinión Escrita sobre la Patentabilidad de la Autoridad de Búsqueda Internacional.

X

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la línea discontinua indica un enlace opcional;

X es N, NO o CR³;

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es H, OH, halo, alquilo C₁₋₃, NR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹², NR¹⁰COR¹¹, OCONR¹⁰R¹², NR¹⁰CONR¹⁰R¹², heterociclilo, CN, NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹², SO₂-NR¹⁰R¹² u oxo; en la que dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de F y OH;

R³ es H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterociclilo, CN, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R¹¹;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, CF₃, OCF₃, Cl, F, Br o fenilo;

R⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido por 1 a 4 F;

R⁶ es H, CF₃, alquilo C₁₋₆, F, Cl o Br;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, CO₂H, CO₂-(alquilo C₁₋₆) o alcoxi C₁₋₃;

R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, F, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₆ OH, CO₂R¹⁰, OCOR¹⁰; en la que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con no o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi C₁₋₃, OH o CO₂R¹⁰;

o R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo alquilenos C₂₋₄ o -(alquilo C₀₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃)- que actúa como puente para formar un anillo de 5 a 7 miembros;

R⁹ es heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶;

R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CO_2H , CO_2 -(alquilo C_{1-6}) y CF_3 ;

R^{11} es H, OH, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CO_2H , CO_2 -(alquilo C_{1-6}) y CF_3 ;

R^{12} es H, alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CO_2H , CO_2 -(alquilo C_{1-6}) y CF_3 ;

R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros;

en donde el término "heterociclil" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático, que tiene entre 3 y 14 átomos formando el anillo, en donde uno o más átomos que forman el anillo del hidrocarburo cíclico se reemplazan por un heteroátomo como O, S o N;

en donde el término "heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno;

en donde halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo;

en donde el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno;

en donde el término "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos, incluyendo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclizados;

en donde el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo; y

en donde el término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N o NO.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es CR^3 .

9

4. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es prop-2-ilo.
5. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es H, OH, halo o alquilo C_{1-3} .
6. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es H.
7. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es H, OH, halo o alquilo C_{1-6} .
8. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es H.
9. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es H.
10. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es CF_3 .
11. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 es H.
12. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es H.
13. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es H.
14. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ o $SO_2NR^{15}R^{16}$.
15. El compuesto de la Reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,

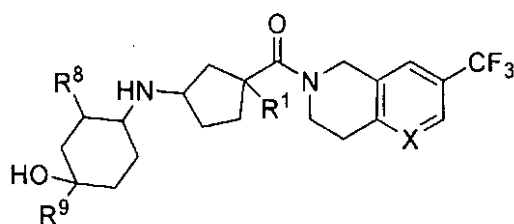
halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ o $SO_2NR^{15}R^{16}$.

16. El compuesto de la Reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho heteroarilo es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ o $SO_2NR^{15}R^{16}$.

17. El compuesto de la Reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho heteroarilo es tienilo, furanilo, tiazolo, oxazolilo o imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ o $SO_2NR^{15}R^{16}$.

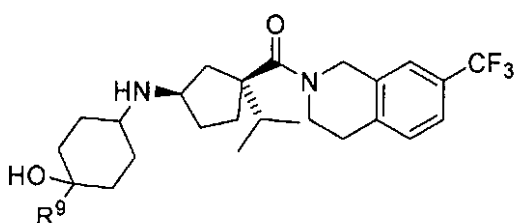
18. El compuesto de la Reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho heteroarilo es tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 F, Cl, Br, I, metilo, etilo, metoxi, etoxi o trifluorometilo.

19. El compuesto de la Reivindicación , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene Fórmula II:

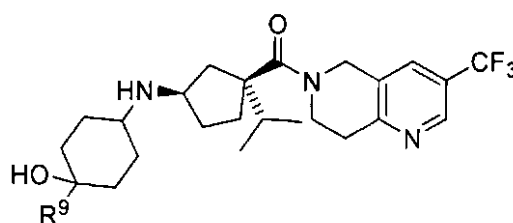


II.

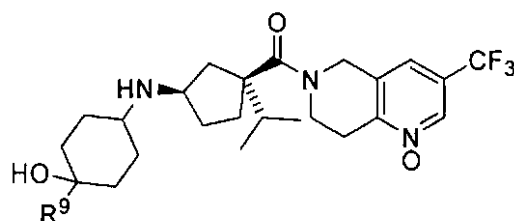
20. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene Fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



IIIa



IIIb



IIIc.

21. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado de:

- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-piridin-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(1,3-oxazol-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-pirimidin-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol;
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol; y
- 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-{[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il]carbonil}ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol;
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12

23. Un procedimiento para modular la actividad de un receptor de quimiocinas, *in vitro*, que comprende poner en contacto dicho receptor con un compuesto de una cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
24. El procedimiento de la Reivindicación 23, en el que dicho receptor es CCR2.
25. El procedimiento de la Reivindicación 23, en el que dicha modulación corresponde a inhibición.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



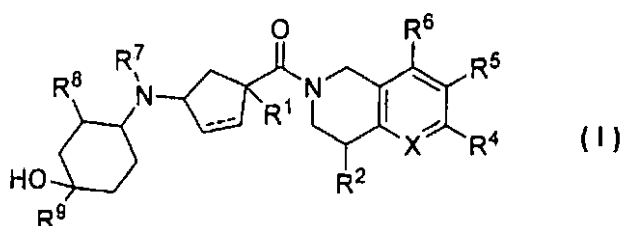
(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115392 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/47, C07D 217/00 (74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2005/016318
- (22) International Filing Date: 10 May 2005 (10.05.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/569,947 11 May 2004 (11.05.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): INCYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): XUE, Chu-Biao [US/US]; 11 Rivendell Court, Hockessin, DE 19707 (US). ZHENG, Changsheng [US/US]; 4 Chatterly Lane, Wilmington, DE 19803 (US). CAO, Ganfeng [CN/US]; 129-E Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713 (US). FENG, Hao [CN/US]; 600 Christopher Lane, Aston, PA 19014 (US). XIA, Michael [US/US]; 410 Harrison Drive, Hockessin, DE 19707 (US). ANAND, Rajan [KE/US]; Apartment B, 907 Cloister Road, Apt B, Wilmington, DE 19809 (US). GLENN, Joseph [US/US]; 99 Fox Meadow Drive, Sicklerville, NJ 08081 (US). METCALF, Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, 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
- (88) Date of publication of the international search report: 2 February 2006
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO) CYCLOPENTANECARBOXAMIDES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS



(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of Formula (I) which are modulators of chemokine receptors. The compounds of the invention, and compositions thereof, are useful in the treatment of diseases related to chemokine receptor expression and/or activity.

WO 2005/115392 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/16318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 217/00; A61K 31/47

US CL : 546/113, 146; 514/300,307

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 546/113, 146; 514/300,307

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/092586 A2 (MERCK & CO., INC) 13 November 2003 (13.11.2003), see entire document.	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 November 2005 (03.11.2005)

Date of mailing of the international search report

16 DEC 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Zinna Northington Davis

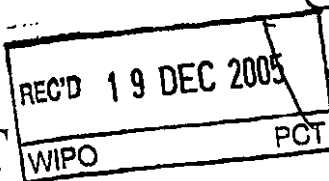
Telephone No. 571-272-1600

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
CHRISTINE A. GODDARD
COZEN O'CONNOR, P.C.
1900 MARKET STREET
PHILADELPHIA, PA 19103

PCT



WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) 6 DEC 2005	
Applicant's or agent's file reference INCY0012-500	
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US05/16318	International filing date (day/month/year) 10 May 2005 (10.05.2005)
Priority date (day/month/year) 11 May 2004 (11.05.2004)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): C07D 217/00; A61K 31/47 and US Cl.: 546/113, 146; 514/300,307	
Applicant INCYTE CORPORATION	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Date of completion of this opinion 03 November 2005 (03.11.2005)	Authorized officer Zinna Northington Davis Telephone No. 571-272-1600
--	---	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/16318

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in electronic form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/16318

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-32 YES

Claims NONE NO

Inventive step (IS)

Claims 1-32 YES

Claims NONE NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-32 YES

Claims NONE NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-32 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest structurally similar compounds as the instant invention.

Claims 1-32 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.