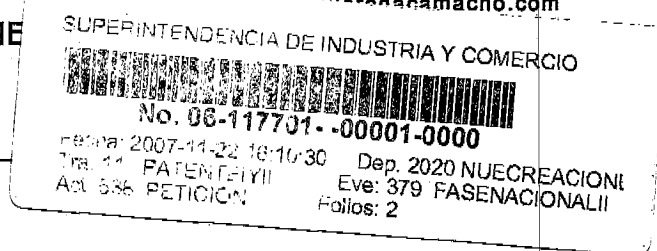


BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____



Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE
NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR
HISTAMINA-3".-Clase A61K 31/435.-Expediente número 06-
117.701.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 21 de Noviembre de 2006.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **577** de 29 de Junio de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo **II**.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 07-94.591, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

199
199

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-11-01-001-001

Fecha: 2007-11-21

Tra. 11 PATENTE

Act. 503 PETICION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 94,591
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074909	21/11/2007	514,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
		TOTAL :	202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-117701

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 May 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/043458 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/40**,
C07D 295/155, 295/116, A61P 25/00, 3/00, C07D 261/08,
207/08, 207/12, 207/14, C07C 255/58, C07D 295/088,
207/20, 215/12, 215/14, 217/14

4207 Coral Berry Path #103, Gurnee, IL 60031 (US). PU,
Yu-ming; 803 Adderly Lane, Gurnee, IL 60031 (US).
SHARMA, Padam, N.; 6132 Indian Trail, Gurnee, IL
60031 (US). **BENNANI**, Youssef, L.; 21200 Claythorne
Rd., Shaker Heights, OH 44122 (US). **CURTIS**, Michael,
P.; 6721 31st. Avenue, Kenosha, WI 53142 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/035365

(74) Agents: **CHEN**, Portia et al.; D-377 AP6A-1, 100 Abbott
Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008 (US).

(22) International Filing Date:
5 November 2003 (05.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/292,422 12 November 2002 (12.11.2002) US
10/689,735 22 October 2003 (22.10.2003) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, 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, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant: **ABBOY LABORATORIES** [US/US];
D-377 AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6008 (US).

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

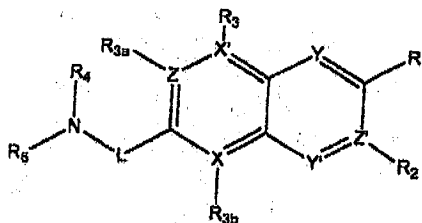
(72) Inventors: **ALTENBACH**, Robert, J.; 7405 N. Oketo,
Chicago, IL 60631 (US). **BLACK**, Lawrence, A.; 1173
Tamarack Lane, Libertyville, IL 60048 (US). **CHANG**,
Sou-Jen; 16139 Port Clinton Road, Prairie View, IL
60069 (US). **COWART**, Marlon, D.; 43 East Dahlia
Lane, Round Lake Beach, IL 60073 (US). **FAGHIH**,
Ramin; 36 N. Washington Road, Lake Forest, IL 60046
(US). **GFESSER**, Gregory, A.; 1054 Lakehurst Drive;
Apt. 201, Waukegan, IL 60085 (US). **KU**, Yi-Yin; 23
River Oaks Circle East, Buffalo Grove, IL 60089 (US).
LIU, Huaqing; 2230 Apple Hill Court S., Buffalo Grove,
IL 60089 (US). **LUKIN**, Kirill, A.; 50 Parliament Way,
Mundelein, IL 60060 (US). **NERSESIAN**, Diana, L.;

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: BICYCLIC-SUBSTITUTED AMINES AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) are useful in treating conditions or disorders prevented by or ameliorated by histamine-3 receptor ligands. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the histamine-3 receptor ligands, methods for using such compounds and compositions, and a process for preparing compounds within the scope of formula (I).

- 4-(6-{2-[(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-(2-isobutyl-1-pyrrolidinyl)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-(2-isopropyl-1-pyrrolidinyl)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[(3R)-3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
5 4-(6-{2-(diethylamino)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-(dimethylamino)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[ethyl(isopropyl)amino]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[tert-butyl(methyl)amino]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[(2S)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
10 4-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-piperidinyl]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[methyl(propyl)amino]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
5-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)pyrimidine;
15 4-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)morpholine;
2-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)-1,3-thiazole;
4-(6-{2-[(2S)-2-(fluoromethyl)-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
(3-fluorophenyl)(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-
naphthyl)methanone;
20 2-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidin-1-yl]-ethyl}-2-naphthalen-2-yl)-2H-
pyridazin-3-one;
2-methoxy-5-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)pyridine;
4-(6-{2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
25 4-(6-{2-(1-pyrrolidinyl)ethyl}-2-naphthyl)benzonitrile;
4-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-2-naphthyl)thiomorpholine;
1-{2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}pyrrolidine;
3-(6-{2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy}-2-naphthyl)benzonitrile;
3-(6-{2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy}-2-naphthyl)pyridine;
30 3-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethoxy}-2-naphthyl)benzonitrile;
3-(6-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethoxy}-2-naphthyl)pyridine;
4-(2-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}-6-quinolinyl)benzonitrile;
6-(4-fluorophenyl)-2-{2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]ethyl}quinoline;

203
203

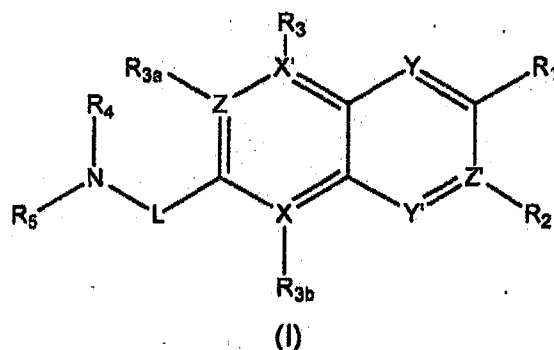
Pharmacology, 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275:598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276:1009-1015 (1996); and Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).

5 Briefly, male Sprague-Dawley rat brain cortices were homogenized (1g tissue/10 mL buffer) in 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA containing protease inhibitor cocktail (Calbiochem) using a polytron set at 20,500 rpm. Homogenates were centrifuged for 20 minutes at 40,000×g. The supernatant was decanted, and pellets were weighed. The pellet was resuspended by polytron homogenization in
10 40 mL 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA with protease inhibitors and centrifuged for 20 minutes at 40,000×g. The membrane pellet was resuspended in 6.25 volumes (per gram wet weight of pellet) of 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA with protease inhibitors and aliquots flash frozen in liquid N₂ and stored at -70 °C until used in assays. Rat cortical membranes (12 mg wet weight/tube) were incubated with
15 (³H)-N-α-methylhistamine (~0.6 nM) with or without H₃ receptor antagonists in a total incubation volume of 0.5 mL of 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA (pH 7.7). Test compounds were dissolved in DMSO to provide a 20 mM solution, serially diluted and then added to the incubation mixtures prior to initiating the incubation assay by addition of the membranes. Thioperamide (3 μM) was used to determine
20 nonspecific binding. Binding incubations were conducted for 30 minutes at 25 °C and terminated by addition of 2 mL of ice cold 50 mM Tris-HCl (pH 7.7) and filtration through 0.3% polyethylenimine-soaked Unifilter plates (Packard). These filters were washed 4 additional times with 2 mL of ice-cold 50 mM Tris-HCl and dried for 1 hour. Radioactivity was determined using liquid scintillation counting
25 techniques. Results were analyzed by Hill transformation and K_i values were determined using the Cheng-Prusoff equation.

Generally, representative compounds of the invention demonstrated binding affinities in the above assay from about 810 nM to about 0.12 nM. Preferred compounds of the invention bound to histamine-3 receptors with binding
30 affinities from about 100 nM to about 0.12 nM. More preferred compounds of the invention bound to histamine-3 receptors with binding affinities from about 20 nM to about 0.12 nM.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, or prodrug thereof, wherein:

Y, and Y' are each independently selected from the group consisting of CH, CF, and N;

X, X', Z, and Z' are each independently C or N;

one of R₁ and R₂ is selected from the group consisting of halogen, cyano, and L₂R₆;

the other of R₁ and R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, cycloalkyl, halogen, cyano, and thioalkoxy, provided that R₂ is absent when Z' is N;

R₃ is absent when X' is N or R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, cyano, and thioalkoxy;

R_{3a} is absent when Z is N or R_{3a} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, alkoxy, halogen, and cyano;

R_{3b} is absent when X is N or R_{3b} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, and thioalkoxy;

R₄ and R₅ are each independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and (NR_AR_B)alkyl, or R₄ and R₅ taken together with the nitrogen atom to which each is attached form a non-aromatic ring of the formula:

205
205

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO

Radicación 06-117701
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Oficio
Folios 008 2235

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP2005/005594

Fecha de Presentación Internacional

24/05/2005

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 60 a 170 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 171 a 187 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 EP 04102460.5 del 02/06/2004

2. Objeto de la invención

Título: DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR HISTAMINA-3.

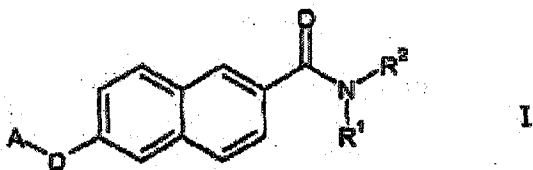
Objeto: El objeto de la solicitud consiste en nuevos compuestos derivados de naftalina de fórmula (I) como moduladores del receptor de histamina H3, sus procesos de síntesis y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos moduladores del receptor de histamina que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de estos receptores.

EXP 2006 117701

Para solucionar este problema técnico, la solicitud proporciona nuevos compuestos derivados naftalina de fórmula (I) su proceso de síntesis y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 26, 28, 31 y 32: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicación 27: Un proceso para sintetizar compuestos de fórmula general (I).

Reivindicaciones 28 y 29: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 217/03, A61K 31/435, A61P 3/04.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se encuentran términos muy generales como “alquilo inferior”, “un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros”. Así mismo, los sustituyentes de la fórmula (I) generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción.

Así, por ejemplo, al verificar los sustituyentes A, R¹ y R² con las modalidades preferidas, solo se encuentra soportado de cada uno de ellos lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
A	Alquil C ₁₋₄ -(piperidin, morfolin y pirrolidin) sustituidos (Grupo A1 donde n = 0, 1 y R ⁹ = R ¹⁰ = Hidrógeno) formando un grupo heterocicliualquiloxi
R ¹ y R ²	Forman un anillo de Bencil, piperazina, pirrolidina, isoquinolina, morfolina, tiomorfolina, piperidina

Se requiere que el solicitante limite los compuestos de fórmula (I) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad moduladora del receptor de histamina H3 mencionada en la descripción.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 02/06/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

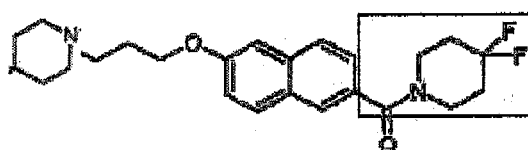
N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2004043458	BICYCLIC-SUBSTITUTED AMINES AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS	27/05/2004

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

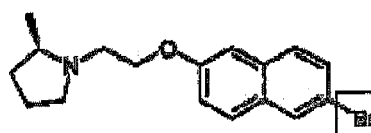
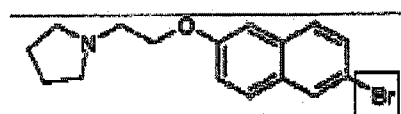
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reclama derivados de naftalina 2,6 disustituidos moduladores H-3 de fórmula general (I). El ejemplo 78 tiene la fórmula:



El estado de la técnica más cercano es D1, que divulga derivados de naftalina con fórmula (ejemplos 37 y 40A):



La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados en D1 es el sustituyente de la posición 2 del anillo de naftalina (recuadro) que en la solicitud corresponde a una CO-piperidinil mientras que en D1 es un halógeno.

El efecto técnico mejorado o ventaja dada por esta diferencia teóricamente es una mayor afinidad por el receptor de histamina H3, sin embargo, dicho efecto mejorado no lo demuestra la descripción.

Ahora bien, cabe resaltar que dentro de las múltiples posibilidades de sustitución de la fórmula Markush de la reivindicación 1 de D1 se sugiere la inclusión de grupos heterocíclicos en la posición 2 del anillo.

Los compuestos de la solicitud, al igual que los divulgados en D1 tienen propiedades farmacológicas como moduladores del receptor de histamina H3, por lo tanto el problema técnico planteado ya había sido resuelto por la anterioridad citada.

Así las cosas, vemos que la diferencia estructural de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, no les concede un efecto técnico inesperado o ventaja, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas y la descripción no demuestra que los compuestos tengan mayor efectividad y/o selectividad (ver datos de Ki de la solicitud folio 110 vs datos de D1 página 202) ni tampoco alguna disminución de efectos secundarios.

EXP 2006 117701

Debido a que D1 divulgaba compuestos derivados de naftalina 2,6 disustituidos de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el técnico medio, motivado por sus enseñanzas, modificaría el sustituyente de la posición 2 del anillo de naftalina por un grupo heterocíclico y lograría obtener así de manera obvia los compuestos de la presente invención, por lo tanto estos carecen de altura inventiva.

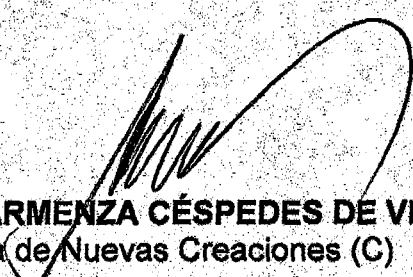
6. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 2004043458	1 a 26 y 28 a 32	Nivel Inventivo

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 sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

19 FEB. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 589

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077

EXP 2006 117701