



No. 13-014969- -00004-0000

Fecha: 2014-07-07 16:45:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 33 34Carlos R. Olarte
Juan G. MourcAlexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderín
Mauricio Ávila
José L. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. SierraMedellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián SantamaríaBarranquilla
Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 13-014.969

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE
CIS-TETRAHIDRO-ESPIRO(CICLOHEXAN-1.1-PIRIDO
[-3.4-B]INDOL)4-AMINA"

Solicitante: GRUNENTHAL GMBH

Nuestra Ref: P2012/000161

RESPUESTA AL OFICIO No. 4293, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA**No. 014 DE FECHA 08 DE ABRIL DE 2014****(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 originalmente al momento de radicación de la presente solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 6 a 13, 15 y 16;
- la Reivindicación 1 ahora sólo hace referencia a un compuesto de Fórmula (III), en donde se eliminaron las definiciones de Q₁, Q₂, R₆ y R₇;
- la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) ahora sólo reclama los compuestos:

- (*E*)-1-((1*s*,4*s*)-4-(dimetilamino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido [3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (*E*)-1-((1*s*,4*s*)-4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (*E*)-1-((1*s*,4*s*)-4-(dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (*E*)-1-((1*s*,4*s*)-4-(dimetilamino)-6'-fluoro-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (*E*)-1-((1*s*,4*s*)-4-(dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona, en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables;
- se reemplazó la palabra “combinación” por “composición” en las Reivindicaciones 6 y 7 (antiguas Reivindicaciones 7 y 8);
 - se especifica en la Reivindicación 7 que la composición es sólida, líquida, en forma de suspensión, emulsión, hidrogel u otro sistema heterogéneo;
 - las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, se reenumeran de acuerdo con los cambios realizados.

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 drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 10 a 13, 15 y 16 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 10 a 13, 15 y 16 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 2 no menciona las características técnicas de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 ;
- el encabezado de la Reivindicación 5 está mal redactado ya que expresa una redundancia;
- el Examinador sugiere eliminar la Reivindicación 6 y reemplazarla por la Reivindicación 7, para proteger debidamente la composición farmacéutica;

- en la Reivindicación 8 se solicita omitir la expresión “pastosa”, dado que no corresponde a un término técnico preciso. El Examinador sugiere cambiar la expresión “Es sólida, líquida o pastosa”, por la frase “Es sólida, líquida, en forma de suspensión, emulsión, hidrogel u otro sistema heterogéneo”;
- el Examinador sugiere eliminar la Reivindicación 9, dado que se considera una redundancia de las Reivindicaciones 7 y 8;
- el Examinador sugiere fusionar la Reivindicación 14 con la Reivindicación 8, de tal forma que las composiciones farmacéuticas se definan por su forma farmacéutica y al porcentaje en peso y cantidad del principio activo en la formulación.

b- i) Para empezar, considero superadas las objeciones respecto a las Reivindicaciones 2, 6, y 9, ya que éstas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como se mencionó en el numeral 1 del presente memorial.

ii) En segundo lugar, y siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se corrigió la redundancia de la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), y se reemplazó la expresión “sólida, líquida y pastosa” por la frase “sólida, líquida, en forma de suspensión, emulsión, hidrogel u otro sistema heterogéneo” de la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8), por lo que considero superadas las objeciones de claridad al respecto.

iii) En relación con la Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 14), respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, ya que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, un Capítulo Reivindicatorio puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y todas sus posibles modalidades, más no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En el presente caso, es derecho del solicitante reclamar composiciones en general, que contengan los compuestos novedosos e inventivos de Fórmula III sin característica adicional alguna (por ejemplo, cantidad del compuesto), tal como se reclaman en la actual Reivindicación 5, así como composiciones particulares con cantidades preferidas del compuesto activo, tal como se reclaman en las Reivindicaciones 6 y 7.

vi) En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de

compuestos 50, 63 y 67, con excipientes convencionales, por lo que la Reivindicación 6 y sus dependientes no son novedosas.

b- i) En primer lugar, me permito señalar respetuosamente que el Compuesto 50 de D1 señalado por el Examinador, difiere de los compuestos de Fórmula III aquí reivindicados, puesto que la estereoquímica particular de los compuestos de la invención no fueron divulgada en tal anterioridad.

En particular, la divulgación del Compuesto 50 de D1 posee 8 configuraciones espaciales, derivadas de las diferentes posibilidades de combinación de la estereoquímica. Por el contrario, la presente invención reclama compuestos de Fórmula III con una única configuración espacial específica, como se puede ver en la siguiente tabla:

Compuesto 50 (D1)	Presente invención
Centros de asimetría (r o s) Unidad de carbonos insaturados Fuente de asimetría (E) o (Z) 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametileno)-2-(cinamoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno) El Compuesto 50 de D1 posee 8 posibles isómeros provenientes de tres centros de asimetría: los dos centros quirales del núcleo del espirocompuesto y el doble enlace del fragmento cinámico.	Centros de asimetría Unidad de carbonos insaturados: Fuente de asimetría Configuración E

Así las cosas, D1 divulga múltiples alternativas del Compuestos 50, sin que nada en dicho documento especifique o describa de manera específica los compuestos de Fórmula (III) con la estereoquímica particular y específica involucrada en los mismos.

En este punto me permito recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las

características de la invención.¹ De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² Es más, la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de la SIC, especifica claramente que “*un producto reivindicado formado por la selección de dos o más elementos, a partir de dos o más listas de elementos de un producto del estado de la técnica, es nuevo*”.³ En el presente caso, para llegar los compuestos de Fórmula III de la presente invención a partir de la divulgación general del Compuesto 50 de D1, la persona medianamente versada en la materia debía seleccionar una posibilidad específica de por lo menos 2 centros quirales y un centro de asimetría dado por un doble enlace, por lo que a la luz de la definición de novedad y los propios parámetros de la SIC, ésta debe ser considerada novedosa.⁴

ii) Con respecto a la novedad de la antigua Reivindicación 6, considero superada tal objeción, en tanto los compuestos de Fórmula I fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

5. a- El Examinador señala que las patentes US2010/0048554 (D2) y US2010/0048553 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención puesto que divulga compuestos 2',3',4',9'-tetrahidro-*N,N*-dimetil-4-butil-2'-(3,4-dimetoxibencilcarbonil)espiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-*b*] indol]4-amina y 2',3',4',9'-tetrahidro-*N,N*-dimetil-4-butil-2'-(3,4-feniletencarbonil)espiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-

¹Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

²Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>);

y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

³GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, Enero 2014. Sección 2.12.3.2. (http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

⁴Vale la pena resaltar que si bien la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de la SIC especifica que los isómeros ópticos que son formas especulares que conforman una mezcla racémica no son nuevos (sección 2.12.3.5), en el presente caso, los posibles isómeros del Compuesto 50 de D1 **NO** son isómeros ópticos *per se*, pues el doble enlace del fragmento cinámico no solamente corresponde a un centro asimétrico que produce diferentes propiedades ópticas, sino que dado que contiene dos carbonos asimétricos, se trata de un compuesto que posee diferentes diastereoisómeros. En ese orden de ideas, el mismo compuesto en configuración *cis* o *trans*, *E* o *Z* (y combinaciones de estas configuraciones) le confiere diferentes propiedades físicas y químicas (polaridad, polarización, reactividad, estabilidad, punto de fusión, punto de ebullición, rotación óptica, entre otras), ya que en este caso no se trata de enantiómeros sino de diastereoisómeros. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia entiende que en el presente caso, los isómeros comprendidos en la fórmula general del Compuesto 50 no solamente corresponden a isómeros ópticos, sino estructurales.

Para el presente caso, lo anterior se evidencia en la declaración del Dr. Carsten, suministrada durante el trámite de la contraparte estadounidense, donde se demuestra mediante cromatografía de capa delgada que los diferentes isómeros (configuraciones *cis* y *trans*) poseen polaridades diferentes, utilizando sílica-gel como fase estacionaria y diferentes eluyentes como fase móvil (Párrafo 3, ANEXO 3).

b[índol]4-amina, con actividad sobre el receptor ORL-1 y útiles en el tratamiento del dolor crónico y del dolor neuropático.

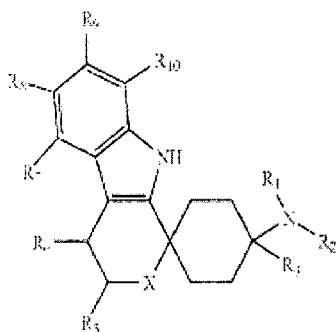
El Examinador argumenta que la diferencia entre los compuestos de la invención y los de D2 radica en que los compuestos aquí reclamados presentan un sustituyente fenilo o halofenilo en la posición 4 del grupo espiro ciclohexano, mientras que en los compuestos de D2 el sustituyente es un grupo butilo en la misma posición 4.

Sin embargo, el Examinador sostiene que dicha diferencia no confiere efecto técnico inesperado alguno, puesto que los compuestos de la invención presentan valores similares de afinidad K_i con respecto a los compuestos evaluados en D2 (dentro del rango de 0.0005-0.1).

De otra parte, D3 divulga compuestos de fórmula I derivados de pirido[3,4-*b*]índol, donde el sustituyente R^3 es un grupo fenilo, de acuerdo con los Ejemplos A-2 y A-3 mencionados en la página 11, párrafos [0119] y [0130].

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 y D3, habría estado motivada a modificar los compuestos AA-13 y AA-52 de D2, reemplazando el grupo butilo en la posición 4 del espiro ciclohexano por el grupo fenilo que se enseña en D3, obteniendo así los compuestos de la presente invención de manera obvia.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el arte previo citado en su examen de fondo, donde D2 y D3 divulgan compuestos derivados de un núcleo ciclohexano-espirocíclico, útiles para el tratamiento o inhibición del dolor (D3) mediado por los receptores μ -opioide u ORL-1 (D2) de fórmula general:



Es importante resaltar que D2 enseña compuestos en donde el grupo R^3 ubicado en la posición 4 del núcleo espiro, no enseña ni mucho menos sugiere un grupo fenilo, tal como se encuentra en los compuestos de la presente invención. Por el contrario, D2 enseña que el grupo R^3 solamente representa un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} , lo cual es completamente diferente del fenilo sustituido de la presente invención. De hecho, la mayoría de los ejemplos de D2 sugieren en la posición 4 un grupo butilo, tal y como lo señala el Examinador. Así, la persona

medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, no habría encontrado sugerencia o motivación alguna para reemplazar el grupo butilo por un grupo fenilo o halofenilo, y derivar de manera obvia los compuestos de la presente invención.

De otra parte, D3 enseña compuestos en donde los grupos R^1 y R^2 ubicados sobre el átomo de nitrógeno en la posición 4 del núcleo espiro representan simplemente H o se unen para formar un anillo de 3 o 4 miembros. Por el contrario, los compuestos de la presente invención necesariamente contienen un grupo metilo sobre el nitrógeno de la misma posición, lo cual es completamente diferente de las enseñanzas de D3, puesto que los compuestos de la invención no forman un anillo ni ambos representan hidrógeno. Adicionalmente, y aunque D3 comprenda dentro de la definición de R^3 un grupo fenilo, los Ejemplos A-2 y A-3 citados por el Examinador no enseñan un núcleo 3',4'-dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-**pirido**[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il) sino presentan en el núcleo un grupo **pirano**[3,4-*b*]indol, el cual no está sustituido sobre el nitrógeno perteneciente al espirobiciclo por un grupo fenilprop-2-en-1-ona (cinámico), y en posición 4, a pesar de estar sustituido por un grupo fenilo, está también sustituido por una pirrolidina en lugar de una metilamina o dimetilamina como en los compuestos de la presente invención.

Por lo tanto, nada en D2 y D3 habría guiado directamente a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar particularmente compuestos que presenten las características estructurales aquí reclamadas. De hecho, no existe motivación clara en el arte previo que llevara directamente a dicha persona a incluir específicamente el grupo fenilo en posición 4 enseñado en D3 (ni mucho menos en esa orientación espacial específica) en los compuestos de D2, cuando a partir de los Ejemplos de D3 dicha persona también habría podido eliminar la sustitución sobre el nitrógeno perteneciente al espirobiciclo, incluir un grupo pirrolidina en posición 4, o incluso, cambiar el núcleo de los compuestos a un grupo **pirano**[3,4-*b*]indol, como muestran los ejemplos en D3.

Adicionalmente, D2 divulga compuestos que tienen un perfil farmacológico similar a los compuestos en WO2004/043967 (en los que existe una gran superposición con los compuestos de D1, por ejemplo compuestos 1, 3 y 5 en D1 corresponden a compuestos 3, 24 y 14 en el documento WO 2004/043967), pero con una mejor solubilidad en agua (ver los párrafos [0011] y [0012] de D2). Para este fin, D2 sugiere realizar un reemplazo en el residuo R^3 entre grupos anillo a grupos alquilo sustituidos. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia no tendría por qué considerar modificación alguna de los compuestos descritos en D2 y reemplazar los grupos alquilo sustituidos. Entonces, contrario a la presente invención, de la combinación de los documentos D2 y D3 se evidencia que los compuestos (de acuerdo con WO2004/043967) se pueden hacer más solubles en agua mediante la modificación de R^3 ,

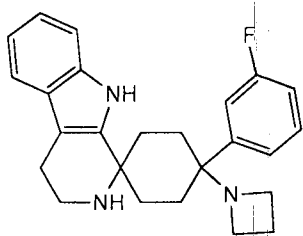
7

sustituyendo heteroarilos por grupos alquilo específicos y aumentar su estabilidad metabólica mediante el uso de grupos amino-NR¹R² cíclicos particulares.

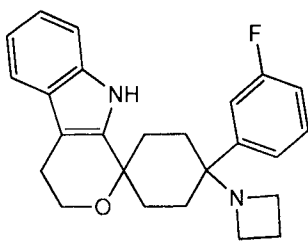
Evidentemente, la argumentación del Examinador de que la persona medianamente versada en la materia podría percibir en las enseñanzas descritas en D3 los efectos al sustituir el alquilo en R³ por arilo, es claramente el resultado de un enfoque retrospectivo inadmisibile por sí mismo, dado que D2 señala que de realizarse dicho cambio, sería perjudicial para la solubilidad en agua de los compuestos descritos.

Es más, si se hace un análisis detallado de los documentos citados por el Examinador, se encuentra que el documento D2 únicamente comprende dos compuestos que comprenden un fragmento cinámico (Ejemplos AA-51 y AA-52), sin embargo, los resultados de la Tabla 1 muestran que el diastereoisómero menos polar (AA-51) tiene **propiedades inhibitorias 153 veces mejores para la inhibición del receptor ORL-1 y 40 veces mejor para el receptor μ -opioide**, que su contraparte más polar (AA-52), por lo que la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera se vería guiada o parcializada a sintetizar compuestos de estructura particular y con la estereoquímica definida, como lo hace la presente invención, es decir, en configuración *cis*. Es más, nada en el arte previo insinúa que compuestos con la estructura y estereoquímica particular reivindicada proporcionarían efecto biológico alguno.

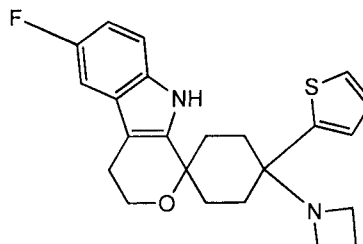
Adicionalmente, D3 únicamente presenta 11 Ejemplos, de los cuales sólo uno comprende el fragmento cinámico (Ejemplo 10, diastereoisómero polar). Sin embargo, en los resultados biológicos de este documento (Páginas 14 a 17) no se encuentran resultados para dicho ejemplo. Es más, el párrafo [0174] muestra que los compuestos con mayores afinidades para los receptores ORL1 y μ -opioide son los Ejemplos A-8, A-9 y A-11, que no contienen en su estructura un fragmento cinámico y forman un ciclo de cuatro miembros en los sustituyentes R¹ y R²:



Ejemplo A-8
(isómero menos polar)



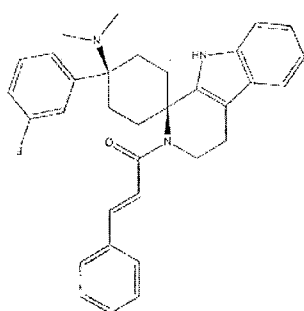
Ejemplo A-9
(uno de los dos posibles
diastereoisómeros)



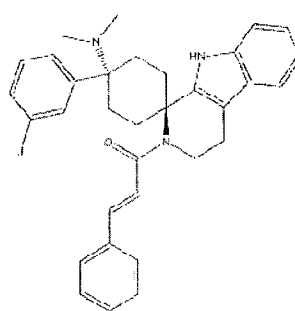
Ejemplo A-11
(isómero apolar)

ii) Adicionalmente, me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados biológicos y farmacológicos de las Tablas 1 a 6 del Capítulo Descriptivo, los cuales fueron pasó por alto. En dicha información se evidencian claramente los efectos sorprendentes e inesperados de la presente invención en relación con la afinidad por el receptor ORL-1, los cuales son completamente impredecibles a partir de las escasas y limitadas enseñanzas de D2 y D3.

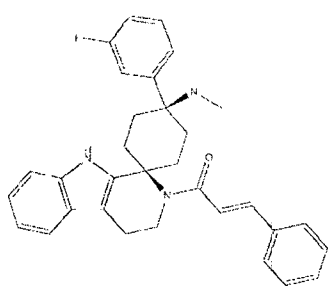
Los resultados reportados específicamente en la Tabla 5 del Capítulo Descriptivo en la que se determinó la actividad biológica de los compuestos aquí reclamados. Como se desprende de los resultados experimentales mostrados en el Capítulo Descriptivo para los resultados biológicos para los compuestos AMD-5^{cis}, AMD-5^{trans}, AMD-6^{cis} (citrato) y AMD-6^{trans} (citrato), que corresponden a las siguientes estructuras, respectivamente:



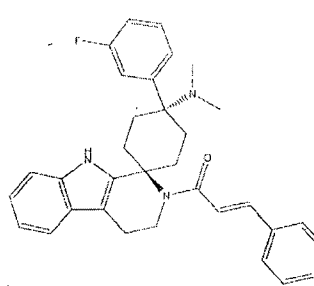
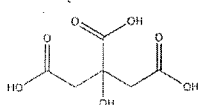
AMD-5^{cis}



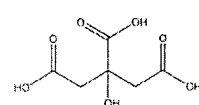
AMD-5^{trans}



AMD-6^{cis}



AMD-6^{trans}



se evidencia una sorprendente e inesperada afinidad de los compuestos de la presente invención por los receptores ORL-1 y μ -opioide del orden μ M, lo que en términos bioquímicos representa una unión estable sobre dicho receptor, lo cual se traduce en la disminución de los trastornos que involucran los receptores en el paciente. En la declaración juramentada del Dr. Klaus Linz (que hizo parte del equipo de inventores de la presente invención [Anexo 2]), hace referencia sobre cómo no se encontraron los efectos inesperados y sorprendentes de los diastereoisómeros en

configuración *trans* sobre la efectividad selectiva del dolor crónico neuropático (Párrafo 6). El Dr. Linz agrega que los resultados comparativos in vivo sobre cómo los diastereoisómeros *cis* (Λ MD-5^{cis} y Λ MD-6^{cis}) presentaron efectividades mucho mejores sobre sus diastereoisómeros en configuración *trans*, como se evidencia en tablas comparativas de la declaración como en la tabla 5 del Capítulo Descriptivo (Párrafos 9, 10 y 11). Adicionalmente, menciona desde el preámbulo de la efectividad de los diferentes diastereoisómeros (párrafo 17), hasta un análisis riguroso de los resultados obtenidos (párrafo 18) en términos de K_i para los receptores ORL-1 y μ -opioide, que los resultados de efectividad para el tratamiento de dolor crónico son a todas luces, inesperados para los diastereoisómeros en configuración *cis*. Vale la pena recordar que la afinidad de un compuesto por un receptor es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de K_i , mayor afinidad del compuesto por el receptor y por tanto mayor actividad terapéutica. Para el caso de los compuestos de la presente invención, la afinidad lograda por estos compuestos no fue sugerida de manera alguna por el arte previo.

De ninguna manera las enseñanzas de D2 o D3 enseñan a la persona medianamente versada en la materia indicio alguno de que los diastereoisómeros-*cis* de los compuestos específicos reivindicados en la presente invención exhibirían una potencia notablemente superior con respecto al tratamiento del dolor neuropático en comparación con los diastereoisómeros-*trans*.

iii) La única manera en que una persona medianamente versada en la materia hubiese llegado a las conclusiones del Examinador es utilizando el análisis en retrospectiva o “hindsight”, tal y como ocurre en el análisis parcializado realizado. En el presente caso, el Examinador, sesgado por el conocimiento que tiene de la presente invención, encuentra los elementos estructurales faltantes en D2 en otros documentos, como D3, como si estuviese armando un rompecabezas, lo cual es a todas luces inapropiado. Por el contrario, para realizar un análisis de patentabilidad adecuado, el Examinador debe retroceder en el tiempo al momento en que la presente invención era desconocida y sólo basarse en las enseñanzas directas del arte previo, con el fin de llegar a una conclusión de obviedad o no obviedad adecuada.

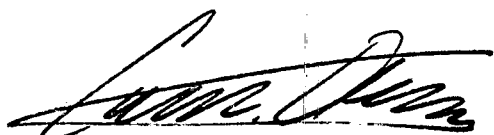
En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto**

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁶. En el presente caso, los compuestos reclamados por la presente invención tienen una estructura no obvia respecto al estado del arte, y la actividad presentada por los mismos es sorprendente, lo que es una evidencia innegable de nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

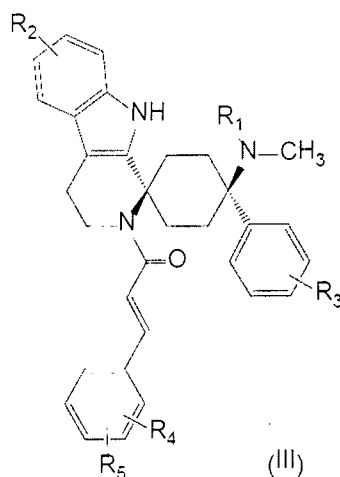
- ANEXO 1: Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- ANEXO 2: Declaración del Dr. Klaus Linz presentada ante la USPTO.
- ANEXO 3: Declaración del Dr. Carsten Griebel presentada ante la USPTO.

⁶ Ibidem. Sección 10.8.1.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula general (III)



en donde:

$$R_1 \text{ es } -H \text{ o } CH_3;$$

R₂ es -H o -halógeno;

R₃ es -H o -halógeno;

R₄ es -H, -halógeno u -O alquilo C₁₋₃;

R₅ es -H, -halógeno u -O alquilo C₁₋₃;

en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde R_2 es -H y/o R_3 es -F.
3. Un compuesto conforme a la Reivindicación 1, en donde R_4 y R_5 son ambas -H o ambas son $-OCH_3$.
4. Un compuesto conforme a la Reivindicación 1, que se selecciona a partir del grupo formado por los compuestos:

74

(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido [3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según una de las Reivindicaciones de la 1 a la 4.

6. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, en donde dicha composición:

- Es sólida, líquida, en forma de suspensión, emulsión, hidrogel u otro sistema heterogéneo; y
- Contiene el compuesto conforme a una de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en una cantidad entre el 0,001 hasta 99 por ciento del peso, en relación con el peso total de la composición.

7. Una composición según la Reivindicación 7, en donde dicha formulación contiene el compuesto según una de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en una dosis en el rango de 1,0 µg hasta 10 mg, en relación con el peso molecular de la base libre.

Anexo 2¹⁵

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 13/192,641 Confirmation No.: 6421
First Named Inventor : Klaus LINZ
Filed : July 28, 2011
TC/A.U. : 1625
Examiner : Rita J. Desai
Docket No. : 029310.63634US
Title : Cis-tetrahydro-spiro(cyclohexane-1,1'-pyrido[3,4-b]indole)-4-amine Compounds

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

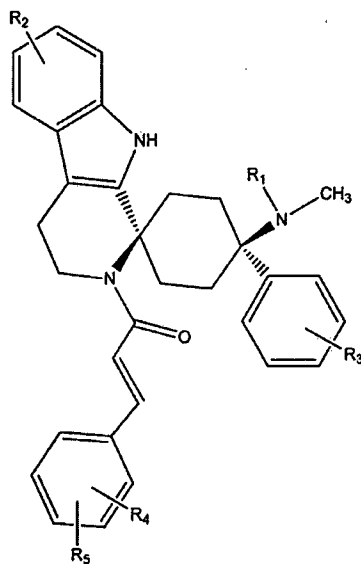
I, Dr. Klaus Linz, hereby declare as follows:

1. I am a citizen of the Federal Republic of Germany, residing at
Nachtigallengrund 5, 53359 Rheinbach Germany.
2. I studied biology at the University of Bonn from which I received a degree in biology in 1993. I continued my studies at the University of Bonn from which I received a Ph.D. in biology in 1997. After earning my Ph.D. and until 1999, I worked as a postdoctoral fellow and a graduate research assistant at the Institute of Physiology at the University of Bonn and as a postdoctoral fellow at the University Lab of Physiology at the University of Oxford in the United Kingdom.
3. I have been employed by Grünenthal GmbH, the assignee of U.S. Patent Application No. 13/192,641 ("the '641 application"), since September of 2001. I have held several positions at Grünenthal GmbH. From September 2001-June 2005, I held the position of Lab Leader Safety Pharmacology and Research Project Leader. Since January 2004, I have been the project leader for Grünenthal's "NOP/ORL-1"-project, an internal research program focussing on the discovery and pre-clinical development of novel chemical compounds which bind to the NOP/ORL-1 receptor system for the use as therapeutic agents.

Since January 2005, I have also been employed in the position of Deputy Head Preclinical Drug Safety and Lab Leader Safety Pharmacology. Prior to my employment at Grünenthal GmbH, I worked at Janssen-Cilag GmbH.

4. I am an inventor of the invention described and claimed in the '641 application and make this Declaration in support of the '641 application.

5. Independent claim 1 of the '641 application recites "[a] compound corresponding to the formula (III)



(III)

wherein

R₁ is -H or CH₃;

R₂ is -H or -halogen;

R₃ is -H or -halogen;

R₄ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl; and

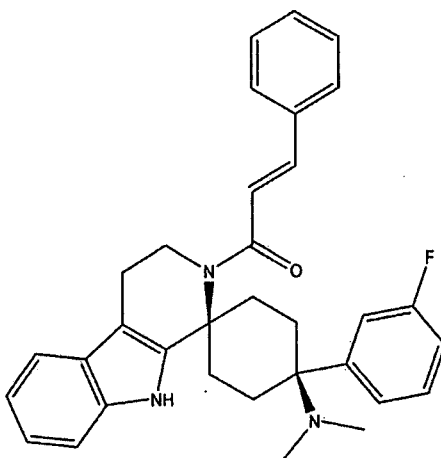
R₅ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl;

or a physiologically acceptable salt thereof.” As apparent from the formula (III), the compounds of formula (III) are cis stereoisomers.

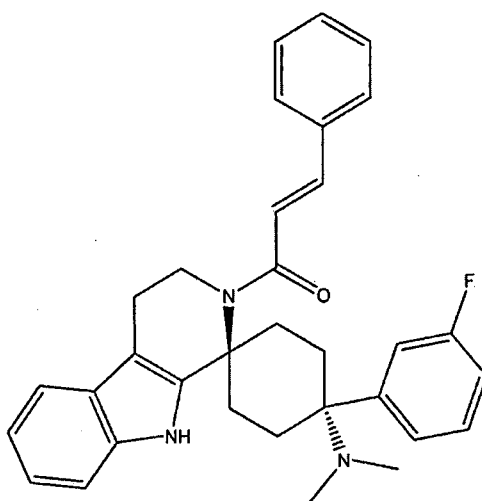
6. The compounds of formula (III) exhibit selective effectiveness in the treatment of chronic, neuropathic pain, while within the same dose range advantageously only exhibiting negligible effectiveness on acute, nociceptive pain, as demonstrated by experiments described and discussed herein. The experiments show the compounds of formula (III) have no effect on normal nociception in healthy animals and the healthy tissue of mononeuropathic animals at doses that lead to almost complete elimination of neuropathic pain in mononeuropathy models. *See* specification at page 5. This selective effectiveness in the treatment of chronic, neuropathic pain is unexpected and surprising. This selective effectiveness in the treatment of chronic, neuropathic pain is not found with the respective trans stereoisomers.

7. (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indole]-4-amine (cis-diastereomer), which is referred to in the specification of the '641 application and herein as “AMD-5^{cis}” is a compound of formula (III). Its stereoisomer (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indole]-4-amine (trans-diastereomer) is referred to herein as “AMD-5^{trans}.” AMD-5^{cis} has the following structure, which is set forth at page 51 of the specification of the '641 application:

18



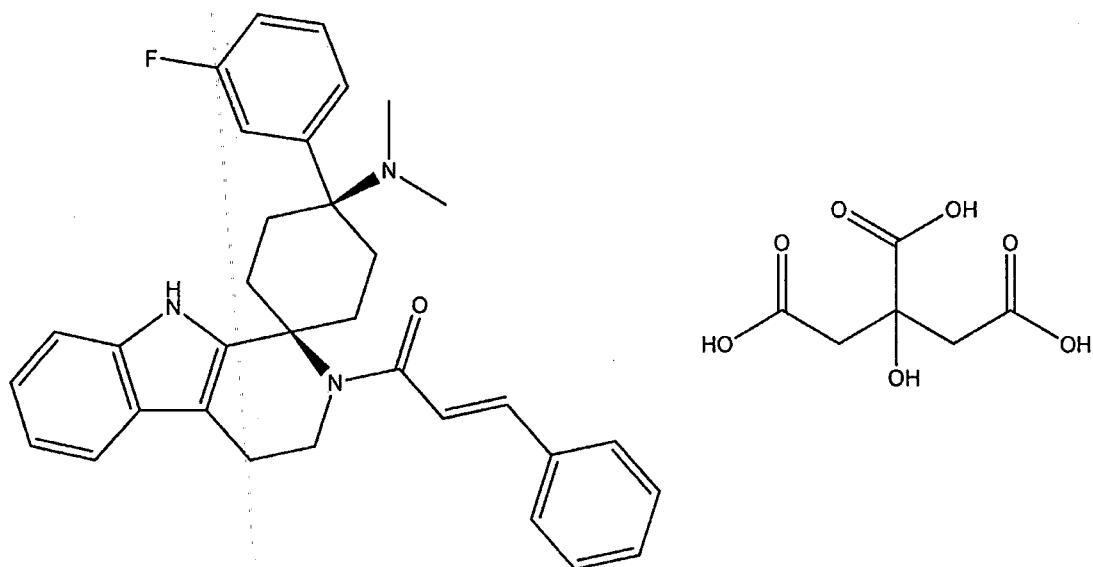
AMD-5^{trans} has the following structure:



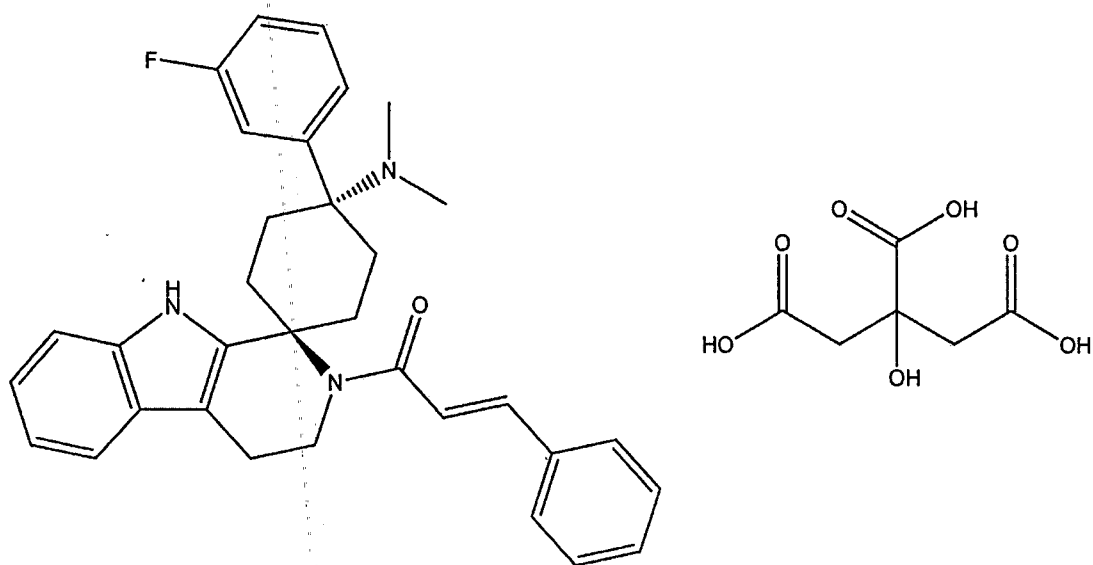
8. (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indole]-4-amine citrate (cis-diastereomer), which is referred to in the specification of the '641 application and herein as "AMD-6^{cis}" is a compound of formula (III). Its stereoisomer (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-

79

pyrido[3,4-b]indole]-4-amine citrate (trans-diastereomer) is referred to in the specification of the '641 application and herein as "AMD-6^{trans}." AMD-6^{cis} has the following structure:



AMD-6^{trans} has the following structure:



Thus, AMD-6^{cis} is the citrate salt of AMD-5^{cis} and AMD-6^{trans} is the citrate salt of AMD-5^{trans}.

9. Comparative data from *in vivo* experiments demonstrate AMD-5^{cis} and its citrate salt AMD-6^{cis} exhibit good effectiveness against chronic, neuropathic pain while having no or negligible effectiveness on acute, nociceptive pain. However, comparative data from *in vivo* experiments demonstrate such selective effectiveness is not exhibited by AMD-5^{trans} and its citrate salt AMD-6^{trans}.

10. *In vivo* data for AMD-5^{cis} is set forth at Table 5 on page 82 of the specification of the '641 application and reproduced below. For comparison, *in vivo* data for AMD-5^{trans} was generated through further experimentation and is also set forth below. The *in vivo* data are ED₅₀ values from the tail flick test in the rat and ED₅₀ values and % of the maximum possible effect (%MPE) from the Chung model in the rat. The tail flick test in the rat is a recognized animal model for acute, nociceptive pain. The Chung model in the rat is a recognized animal model for chronic, mononeuropathic pain.

Compound	K _i (ORL ₁) [μM]	K _i (μ) [μM]	Chung, (rat)	Tail-flick (rat)
AMD-5 ^{cis}	0.03	0.138	ED ₅₀ = 17 μg/kg i.v.	NOEL = 30000 μg/kg i.p.
AMD-5 ^{trans}	0.01	0.016	24%MPE@300 μg/kg	ED ₅₀ = 595 μg/kg i.v.

*NOEL (=No Observed Effect Level) and denotes the upper dose without findings (i.e. dose without significant effect)

*MPE = maximum possible effect

11. Comparative *in vivo* data for AMD-6^{cis}/AMD-6^{trans} is set forth at Table 3 on page 81 and Table 6 on page 83 of the specification of the '641 application and reproduced below. The *in vivo* data are ED₅₀ values from the tail flick test in the rat and ED₅₀ values from the Chung model in the rat.

Compound	K _i (ORL ₁) [μM]	K _i (μ) [μM]	Chung, (rat)	Tail-flick (rat)
AMD-6 ^{cis}	0.020	0.117	ED ₅₀ = 9 μg/kg i.v.	NOEL = 1000 μg/kg i.v.
AMD-6 ^{trans}	0.002	0.008	NOEL ≥ 100 μg/kg i.v. ED ₅₀ = 400 μg/kg i.v.	ED ₅₀ = 640 μg/kg i.v.

*NOEL (=No Observed Effect Level) and denotes the upper dose without findings (i.e. dose without significant effect)

12. The ED₅₀ values of AMD-5^{cis}, AMD-6^{cis}, AMD-5^{trans}, and AMD-6^{trans} from the tail flick test in the rat as listed in the two previous paragraphs were determined by the experimental protocol set forth at pages 65-67 of the specification, which are reproduced below

Analgesia test in the tail-flick test in the rat

Test animals: Female Sprague Dawley rats (crl: CD (SD) outbred; breeder: Charles River, Sulzfeld, Germany); body weight: 130 – 190 g; the animals are kept in standard cages (type IV Makrolon cages, Ebeco, Castrop-Rauxel, Germany) occupied by in each case not more than 8 animals, with a 12:12 h light/dark rhythm and with food and tap water *ad libitum*.

Description of the method: The analgesic effectiveness of the test compounds was studied in the burning ray (tail-flick) test in the rat according to the method of D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). The animals were placed singly into special test cages and the base of the tail was exposed to a focussed heat ray of a lamp (tail-flick type 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). The lamp intensity was so adjusted that the time between switching on of the lamp and the sudden pulling away of the tail (withdrawal latency) in untreated animals was 2.5-5 seconds. Before administration of a test compound, the animals

were pre-tested twice within 30 minutes and the mean value of those measurements was calculated as the pre-test mean value. Pain measurement was generally carried out 5, 20, 40, 60, 90, 120, 180 and 240 minutes after intravenous administration of test compound or its vehicle. The antinociceptive action was determined as the increase in the withdrawal latency according to the following formula: $(\% \text{ MPE}) = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$, where: T_0 = control latency period before administration of substance, T_1 = latency period after administration of substance, T_2 = maximum exposure time to the burning ray (12 seconds), MPE = maximum possible effect.

In test compounds having antinociceptive action, the dose dependency was determined by administering 3 – 5 logarithmically increasing doses, which included the threshold dose and the maximum effective dose. The half-maximum effective dose (ED_{50}) with corresponding 95% confidence limits was determined by semi-logarithmic regression analysis at the time of maximum action.

Statistical evaluation: The group sizes were usually $n=10$. Variance analysis with repeated measures (repeated measures ANOVA) as well as a *post hoc* analysis according to Bonferroni were used to test for statistically significant differences in the %MPE data between the dose groups and the vehicle-control groups. The significance level was set at $p < 0.05$.

13. The ED_{50} values of AMD-5^{cis}, and AMD-6^{cis} and % MPE of AMD-5^{trans} from the Chung model in the rat were determined by the experimental protocol set forth at pages 68 and 69 of the specification, which is reproduced below:

Chung model: Mononeuropathic pain after spinal nerve ligation

Test animals: Male Sprague Dawley rats (RjHan:SD outbred; breeder: Janvier, Genest St. Isle, France) having a body weight of 140-160 g were kept in standard cages (type IV Makrolon cages, Ebeco, Castrop-Rauxel, Germany) occupied by in each case not more than 8 animals, with a 12:12 h light/dark rhythm and with food and tap water *ad libitum*. Between delivery of the animals and the operation, an interval of one week was observed. After the operation, the animals were tested several times over a period of 4-5 weeks, a wash-out period of at least one week being observed.

Description of the model: Under pentobarbital anaesthesia (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany), the left L5, L6 spinal nerves were exposed by removing a piece of the paravertebral muscle and part of the left spinous process of the L5 lumbar vertebra. The spinal nerves L5 and L6 were carefully isolated and bound with a tight ligature (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) (Kim and Chung 1992). After ligation, muscle and adjacent tissue were sutured and the wound was closed by means of metal staples. After a recovery period of one week, the animals were placed in cages with a wire floor for measurement of the mechanical allodynia. The withdrawal threshold was determined on ipsilateral and/or contralateral rear paws by means of an electronic von Frey filament (Somedic AB, Malmö, Sweden). The median of five stimulations gave a data point. The animals were tested 30 minutes before and at various times after administration of test substance or vehicle solution. The data were determined as % maximum possible effect (%MPE) from the pretests of the individual animals (=0%MPE) and the test values of an independent sham control group (=100%MPE). Alternatively, the withdrawal thresholds were indicated in grams. In test compounds having analgesic action, the dose dependency was determined by administering 3 – 5 logarithmically increasing doses,

29

which included the threshold dose and the maximum effective dose. The half-maximum effective dose (ED₅₀) with corresponding 95% confidence limits was determined by semi-logarithmic regression analysis at the time of maximum action.

Statistical evaluation: The group sizes were usually n=10. Variance analysis with repeated measures (repeated measures ANOVA) as well as a *post hoc* analysis according to Bonferroni were used to test for statistically significant differences in the %MPE data between the dose groups and the vehicle-control groups. The significance level was set at $p < 0.05$.

Reference: Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 50 (1992) 355-363.

14. The ED₅₀ value of AMD-6^{trans} from the Chung model in the rat was determined by the following experimental protocol:

Chung model: Mononeuropathic pain after spinal nerve ligation

Test animals: Male Sprague Dawley rats (RjHan:SD outbred; breeder: Janvier, Genest St. Isle, France) having a body weight of 140-160 g were kept in standard cages (type IV Makrolon cages, Ebeco, Castrop-Rauxel, Germany) occupied by in each case not more than 8 animals, with a 12:12 h light/dark rhythm and with food and tap water *ad libitum*. Between delivery of the animals and the operation, an interval of one week was observed. After the operation, the animals were tested several times over a period of 4-5 weeks, a wash-out period of at least one week being observed.

Description of the model: Under pentobarbital anaesthesia (Narcoren®, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany), the left L5, L6 spinal nerves were exposed by removing a piece of the paravertebral muscle and part of the left spinous process of the L5

lumbar vertebra. The spinal nerves L5 and L6 were carefully isolated and bound with a tight ligature (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) (Kim and Chung 1992). After ligation, muscle and adjacent tissue were sutured and the wound was closed by means of metal staples. After a recovery period of one week, the animals were placed in cages with a wire floor for measurement of the mechanical allodynia. The withdrawal threshold was determined on ipsilateral rear paws by means of an electronic von Frey filament (Somedic AB, Malmö, Sweden). The median of five stimulations gave a data point. The animals were tested 30 minutes before and at three times after administration of test substance or vehicle solution. The data were determined as % maximum possible effect (%MPE) from the pretests of the individual animals (=0%MPE) and the test values of an independent sham control group (=100%MPE). Alternatively, the withdrawal thresholds were indicated in grams. In test compounds having analgesic action, the dose dependency was determined by administering 3 logarithmically increasing doses, which included the threshold dose and the maximum effective dose. The half-maximum effective dose (ED₅₀) with corresponding 95% confidence limits was determined by semi-logarithmic regression analysis at the time of maximum action.

Statistical evaluation: The group sizes were n=10. Analysis of variance with repeated measures (repeated measures ANOVA) as well as a *post hoc* analysis according to Bonferroni were used to test for statistically significant differences in the %MPE data between the dose groups and the vehicle-control groups. The significance level was set at $p < 0.05$.

Reference: Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 50 (1992) 355-363.

15. AMD-5^{cis} exhibited good effectiveness against neuropathic pain while at the same time within the same dose range having no significant antinociceptive action in acute pain. In particular, AMD-5^{cis} had an ED₅₀=17 µg/kg i.v. in the Chung model, but no observed effect at the much higher dose of 30,000 µg/kg i.p. in the tail flick test. AMD-5^{trans} did not exhibit such selective effectiveness against neuropathic pain. In particular, AMD-5^{trans} exhibited effectiveness against neuropathic pain at a dose of 300 µg/kg in the Chung model (24%MPE) and significant effectiveness (ED₅₀ = 595 µg/kg i.v., i.e. at this dose 50%MPE is observed) against acute, nociceptive pain in the tail flick test, pointing to a significant overlap in the respective dose ranges required for demonstrating effectiveness in the models for neuropathic and acute, nociceptive pain..

16. Similarly, AMD-6^{cis} exhibited good effectiveness against neuropathic pain while at the same time having no significant antinociceptive action in acute pain. In particular, AMD-6^{cis} had an ED₅₀=9 µg/kg i.v. in the Chung model, but no observed effect at the much higher dose of 1000 µg/kg i.v. in the tail flick test. AMD-6^{trans} did not exhibit such selective effectiveness against neuropathic pain. In particular, AMD-6^{trans} exhibited no effect against neuropathic pain at a dose of 100 µg/kg i.v. in the Chung model and the ED₅₀ of AMD-6^{trans} in the Chung model was found to be 400 µg/kg i.v., which is more than forty times higher than the ED₅₀ of AMD-6^{cis} in the same model. In the tail flick test AMD 6^{trans} exhibited effectiveness (ED₅₀ = 640 µg/kg i.v.) against acute, nociceptive pain. This again points to a significant overlap in the dose ranges of AMD 6^{trans} required to demonstrate effectiveness in the models for neuropathic and acute, nociceptive pain.

27

17. Such selective effectiveness of AMD-5^{cis} as compared to AMD-5^{trans}, respectively, and AMD-6^{cis} as compared to AMD-6^{trans}, respectively, is unexpected in view of the comparative *in vitro* data for AMD-5^{cis}/AMD-5^{trans} (set forth at Table 5 on page 82 of the specification of the '641 application and generated through further experimentation and appearing above) and AMD-6^{cis}/AMD-6^{trans} (set forth at Table 3 on page 81 of the specification of the '641 application and appearing above). The *in vitro* data are ORL1 receptor K_i values determined from an ORL1 receptor binding test system discussed at page 23 of the specification of the '641 application, and μ -opioid receptor K_i values determined from a μ -opioid receptor binding test system discussed at page 22 of the specification of the '641 application:

Methods of determining the K_i value on the μ -opioid receptor are known to persons skilled in the art. The determination is preferably carried out in a homogeneous batch in microtitre plates. To that end, serial dilutions of the substances to be tested are preferably incubated for 90 minutes at room temperature with a receptor membrane preparation (15-40 μ g of protein per 250 μ l of incubation batch) of CHO-K1 cells which express the human μ -opiate receptor (RB-HOM receptor membrane preparation from NEN, Zaventem, Belgium) in the presence of 1 nmol/l of the radioactive ligand [³H]-naloxone (NET719, NEN, Zaventem, Belgium) and 1 mg of WGA-SPA beads (wheat germ agglutinin SPA beads from Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany), in a total volume of 250 μ l. There is preferably used as the incubation buffer 50 mmol/l of Tris-HCl supplemented with 0.05 wt.% sodium azide and 0.06 wt.% bovine serum albumin. For the determination of non-specific binding, 25 μ mol/l of naloxone are preferably added in addition. When the 90-minute incubation time is complete, the microtitre plates are preferably centrifuged off for 20 minutes at 1000 g and the radioactivity is measured in a β counter (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany). The percentage displacement of the radioactive ligand from its binding to the human μ -opiate receptor at a concentration of the test substances of preferably 1 μ mol/l is

determined and indicated as the percentage inhibition (% inhibition) of specific binding. On the basis of the percentage displacement by different concentrations of the compounds to be tested it is possible to calculate IC_{50} inhibitory concentrations, which effect 50% displacement of the radioactive ligand. The K_i values for the test substances can be calculated therefrom by conversion by means of the Cheng-Prusoff equation...

Methods for determining the K_i value on the ORL1 receptor are known to persons skilled in the art. The determination is preferably carried out in a receptor binding assay with 3H -nociceptin/orphanin FQ with membranes of recombinant CHO-ORL1 cells. This test system is preferably carried out according to the method put forward by Ardati *et al.* (Mol. Pharmacol., 51, 1997, p. 816-824). The concentration of 3H -nociceptin/orphanin FQ in these tests is preferably 0.5 nM. The binding assays are preferably carried out with in each case 20 μ g of membrane protein per 200 μ l batch in 50 mM Hepes, pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$ and 1 mM EDTA. Binding to the ORL1 receptor is preferably determined using in each case 1 mg of WGA-SPA beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg) by incubating the batch for one hour at RT and then measuring in a Trilux scintillation counter (Wallac, Finland).

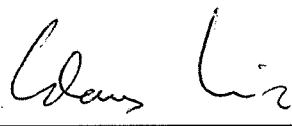
18. AMD-5^{trans} exhibits higher binding affinities (*i.e.*, lower K_i values) at both the ORL1 receptor and the μ -opioid receptor than AMD-5^{cis} (0.01 vs. 0.03 and 0.016 vs. 0.138). Similarly, AMD-6^{trans} exhibits higher binding affinities (*i.e.*, lower K_i values) at both the ORL1 receptor and the μ -opioid receptor than AMD-6^{cis} (0.002 vs. 0.020 and 0.008 vs. 0.117). Thus, I would expect AMD-5^{trans} and AMD-6^{trans}, respectively, to exhibit better efficacy than AMD-5^{cis} and AMD-6^{cis}, respectively, in both the tail flick test in the rat for acute, nociceptive pain and the Chung model in the rat for chronic, mononeuropathic pain. Instead, AMD-5^{cis} exhibits better efficacy than AMD-5^{trans} in chronic, mononeuropathic pain and within the same dose range no significant antinociceptive action in acute pain, and AMD-6^{cis} exhibits better efficacy than AMD-6^{trans} in chronic, mononeuropathic pain and within the

29

same dose range no significant antinociceptive action in acute pain. Accordingly, these effects of AMD-5^{cis} and AMD-6^{cis}, respectively, are unexpected.

19. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and all statements made on information and belief are believed to be true, and further, these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like, so made, are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the above-identified patent application or any patent issued thereon.

Date: 12 Aug 2013

Signature: 
Klaus Linz

Anexo 3

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 13/192,641 Confirmation No.: 6421
First Named Inventor : Klaus LINZ
Filed : July 28, 2011
TC/A.U. : 1625
Examiner : Rita J. Desai
Docket No. : 029310.63634US
Title : Cis-tetrahydro-spiro(cyclohexane-1,1'-pyrido[3,4-b]indole)-4-amine Compounds

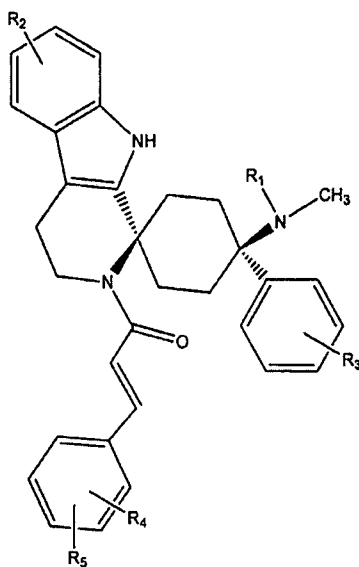
DECLARATION OF DR. CARSTEN GRIEBEL UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

I, Dr. Carsten Griebel, hereby declare as follows:

1. I am a citizen of the Federal Republic of Germany, residing at Kaiserstr. 66 52080 Aachen Germany.
2. I studied chemistry at the RWTH Aachen University from which I received a degree in chemistry in 1998 and a Ph.D. in chemistry in 2003.
3. I have been employed by Grünenthal GmbH, the assignee of U.S. Patent Application No. 13/192,641 ("the '641 application"), since March 2002. I currently hold the position of Head of Laboratory, Process Development at Grünenthal GmbH.
4. I am familiar with the '641 application and make this Declaration in support of the '641 application.
5. Independent claim 1 of the '641 application recites "[a] compound corresponding to the formula (III)

37



(III)

wherein

R₁ is -H or CH₃;

R₂ is -H or -halogen;

R₃ is -H or -halogen;

R₄ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl; and

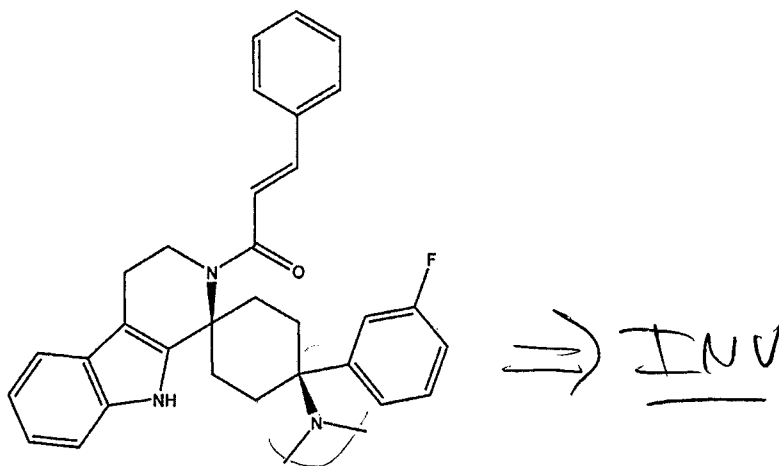
R₅ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl;

or a physiologically acceptable salt thereof.” As apparent from the formula (III), the compounds of formula (III) are cis stereoisomers.

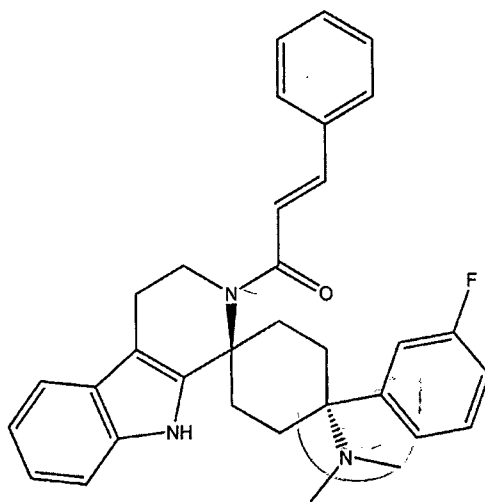
6. Cis-isomer of (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indole]-4-amine, which is referred to in the specification of the '641 application and herein as “AMD-5^{cis}” is a compound of formula (III). Its stereoisomer, trans-isomer of (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-

32

pyrido[3,4-b]indole]-4-amine is referred to herein as "AMD-5^{trans}." AMD-5^{cis} has the following structure, which is set forth at page 51 of the specification of the '641 application:



AMD-5^{trans} has the following structure:



7. I supervised thin layer chromatography (TLC) experiments described and discussed herein. These TLC experiments demonstrate that AMD-5^{cis} is more polar than AMD-5^{trans}. Thus, AMD-5^{trans} is more non-polar than AMD-5^{cis}.
8. TLC is an experimental procedure used to separate components in a mixture. TLC utilizes a plate coated with a thin layer of solid adsorbent. The mixture to be analyzed is

30

generally spotted near the bottom of the plate and then the plate is placed in a shallow pool of solvent (*i.e.*, eluent) such that the eluent rises up the plate by capillary action. As components in the mixture differ in solubility in the eluent and strength of adsorption to the adsorbent, the components are separated with some components traveling further up the plate than others.

9. TLC is also useful for determining the relative polarity of the components in a mixture because relative polarity of the components may also be determined from the distance a component travels up the plate. This distance is based on the polarity of the adsorbent, the polarity of the solvent, and the strength with which a component binds to the adsorbent.

10. Silica gel is a common adsorbent in TLC. With silica gel, dipole-dipole interactions between the adsorbent and the components of the mixture are dominant. In particular, silica gel has polar SiOH groups that interact with more polar components. Thus, more polar components are adsorbed more strongly to the silica gel adsorbent than more non-polar components. As a result, the more non-polar components travel further up the plate coated with silica gel than the more polar components.

11. Three TLC experiments were performed in accordance with the disclosure in U.S. Patent No. 8,034,936 at col. 20, lines 24-42 to determine the relative polarity of AMD-5^{cis} and AMD-5^{trans} from a mixture (M) of AMD-5^{cis} and AMD-5^{trans} by comparing the distance the components of the mixture traveled up the plate, the distance AMD-5^{cis} traveled up the plate, and the distance AMD-5^{trans} traveled up the plate. The first TLC experiment used methanol as the eluent and silica gel 60 as the adsorbent. The second TLC experiment used n-hexane:ethylacetate in a 1:1 ratio as the eluent and silica gel 60 as the adsorbent. The third TLC experiment used methanol:ethylacetate in a 3:1 ratio as the eluent and silica gel 60

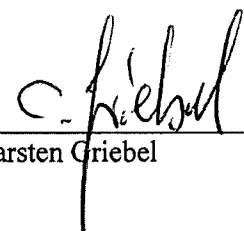
34 

as the adsorbent. The TLC plates for each of the experiments are attached hereto as Exhibits 1-3.

12. Each of the TLC plates show AMD-5^{trans} traveled further up the silica gel coated plates than AMD-5^{cis}. As discussed above, the more non-polar components travel further up the plate coated with silica gel than the more polar components. Accordingly, each of the TLC plates show that AMD-5^{cis} is more polar than AMD 5^{trans}. Thus, AMD-5^{trans} is more non-polar than AMD-5^{cis}.

13. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and all statements made on information and belief are believed to be true, and further, these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like, so made, are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the above-identified patent application or any patent issued thereon.

Date: 08. Aug 2013

Signature: 
Carsten Griebel