

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-4761

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-001822- -00005-0000

Fecha: 2015-05-07 15:19:50

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 23

Re: Expediente No. **14-001.822**

Solicitud de patente a nombre de **H. LUNDBECK A/S.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mi favor por la apoderada principal y que se acompaña en el presente escrito, de la sociedad **H. LUNDBECK A/S**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1126 notificado por fijación en lista el 10 de febrero de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio el cual comprende un total de 7 reivindicaciones, en donde se eliminaron las reivindicaciones 1 a 10, 12, 13 y 15 y se adicionaron las nuevas reivindicaciones 2 a 6, las cuales son dependientes de la nueva reivindicación 1 y por consiguiente se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo de esta solicitud.

2. Usos y Segundos Usos

Su Despacho ha objetado a las reivindicaciones 12 y 13, por el hecho de definir al compuesto reivindicado en términos de sus usos, lo que no es permitido de acuerdo con los lineamientos establecidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En dicho respecto y atendiendo a las observaciones del señor Examinador, se informa que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del actual pliego reivindicatorio, con lo cual se supera esta objeción.

3. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

3.1 En referencia a las objeciones hechas a las reivindicaciones 1-3, 4, 8 y 15, informamos que éstas se ven superadas por el hecho de que la materia que allí se reportaba, ya no hace parte del objeto de protección de la presente solicitud.

3.2 En referencia a la objeción hecha a la reivindicación 14, ahora la reivindicación 7, informamos que la composición farmacéutica que allí se reporta sí está soportada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y en relación a la falta de claridad en el momento de definir dicha composición, manifestamos nuestro completo desacuerdo, dado que allí sí se indica que la composición comprende como componente activo, cualquiera de los compuestos debidamente definidos en las reivindicaciones previas 1 a 6 y adicionalmente, comprende portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, los cuales a pesar de no haberse especificado, sí se encuentran mencionados en este capítulo descriptivo.

De esta manera se considera que se ha respondido a cada uno de las objeciones hechas por falta de claridad, razón por la cual se entiende, que las nuevas reivindicaciones 1 a 7, cumplen a cabalidad con este requisito.

4. Descripción

Su Despacho ha objetado al capítulo descriptivo de la presente solicitud, porque aparentemente no consigue soportar el exagerado número de compuestos que inicialmente se reportaban. En dicho respecto se informa que a partir de la restricción hecha a la materia a proteger, se asegura que los compuestos seleccionados que ahora se reclaman, sí están debidamente soportados en este capítulo descriptivo, con lo cual se supera la objeción planteada.

5. Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo

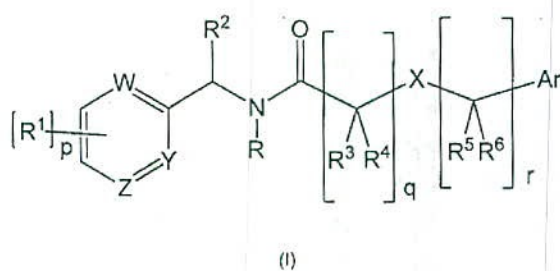
De acuerdo al artículo 18 de la Dec. 486, se determina:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes, carecen de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1**: WO2010137351 y **D2**: WO2009043784. Dicha afirmación será desvirtuada a partir de los siguientes argumentos.

En respuesta a dicha afirmación, manifestamos nuestro completo desacuerdo, con base en los siguientes argumentos. Al analizar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, se tiene que este primero al ser catalogado como el más cercano a la invención, divulga compuestos que se definen a partir de la siguiente fórmula:



Fórmula (I), D1

La cual cubre una gran cantidad de compuestos que presentan actividad de bloqueo de canales de calcio tipo-T o canales de sodio activados por voltaje y que por consiguiente, son útiles en el tratamiento o prevención de desórdenes o enfermedades, en donde los canales de calcio tipo-T y los canales de sodio activados por voltaje, están involucrados.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

En el párrafo [0005] de D1, se mencionan una cantidad de enfermedades y desórdenes, en las cuales los canales de calcio tipo-T, se han visto involucrados. Más adelante en el párrafo [0094], se mencionan otra cantidad de enfermedades y desórdenes, en donde los canales de calcio tipo-T aparentemente, han jugado un rol potencial en el desarrollo de las mismas, como por ejemplo lo es en el deterioro de las facultades cognitivas, desórdenes cognitivos y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

En relación con los canales de sodio activados por voltaje, se indica que los bloqueadores de este tipo de canales, tales como los canales TTX-S, también se relacionan con aplicaciones terapéuticas (ver párrafo [0006], D1). Más adelante, en el párrafo [0013] de D1, se indica que los compuestos que se divulgan en este documento, son útiles en el tratamiento de una gran cantidad de desórdenes y enfermedades, tales como las que se mencionan en el párrafo [0014]. Sin embargo, del contenido de estos párrafos, queda claro que no hay relación alguna entre la presencia de desórdenes cognitivos con los canales de sodio activados por voltaje.

Es así, como en una primera instancia se puede afirmar, que los compuestos de D1, no presentan algún tipo de actividad con respecto a la modulación receptora de acetilcolina nicotina, por tanto, se puede plantear que la verdadera diferencia entre la invención y la materia divulgada en esta anterioridad, es que la invención suministra compuestos que son moduladores alostéricos positivos (PAMs, por sus siglas en inglés) del receptor $\alpha 7$ acetilcolina nicotínica (ver pág. 5 y pág. 74, tabla 1, del capítulo descriptivo de la presente solicitud).

De este modo, se tiene que el efecto técnico atribuido a dicha diferencia, reside en que los compuestos de la presente invención, incrementan la funcionalidad de los $\alpha 7$ NNR, al mejorar el efecto de la acetilcolina neurotransmisora endógeno a través de una modulación alostérica positiva del receptor (ver pág. 3, capítulo descriptivo).

Dicho efecto técnico, resuelve el problema del receptor $\alpha 7$, que es uno de los receptores nicotínicos (NNRs) más abundantes en el cerebro de los mamíferos, por consiguiente, los NNRs, por lo general se ven involucrados en varias de las funciones cognitivas, desempeñando a su vez un rol determinante en muchos de

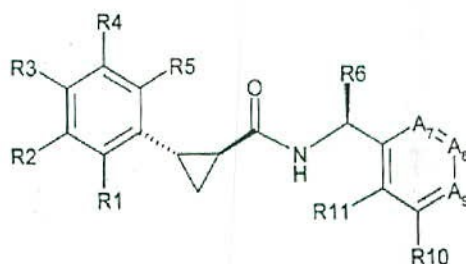
Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

los desórdenes CNS (ver pág. 2). De este modo se tiene que, modular la actividad de los receptores $\alpha 7$, representa una solución potencial para prevenir o tratar, varias de las enfermedades o desórdenes cognitivos. En la página 3 de esta solicitud, se indica que al administrar PAM, se refuerza la transmisión colinérgica endógena, sin necesidad de estimular al receptor objetivo y por su parte las PAMs nicotínicas, pueden modular selectivamente la actividad de la acetilcolina en los NNRs, lo que resulta ser benéfico para incrementar la función de $\alpha 7$ NNR, al mejorar el efecto de la acetilcolina a través de las PAMs.

Pese a lo anterior, se tiene que el señor Examinador erróneamente indica que, el problema técnico objetivo a ser solucionado por la presente solicitud, es suministrar compuestos que son PAMs de $\alpha 7$ NNR, los cuales resultan tener el potencial para tratar desórdenes cognitivos, mediante el mejoramiento del efecto de la acetilcolina endógena.

Bajo este panorama y con el fin de dejar claro, la materia que realmente se desea proteger mediante esta solicitud, se tiene que la solución dada por los inventores de esta invención, fue suministrar nuevos compuestos que son PAMs de $\alpha 7$ NNR, que se definen mediante la fórmula química (I):



[I]

Fórmula (I), solicitud

En donde los compuestos que se derivan de esta fórmula, poseen actividad $\alpha 7$ PAM, lo cual se demuestra en la tabla 1, del capítulo descriptivo de la solicitud (ver págs. 74 y 75).

De este modo, se pretende señalar y eliminar cualquier tipo de afirmación que indique, que a partir de las enseñanzas del documento D1, se puede derivar de forma obvia a la presente invención, teniendo en cuenta que aquella lista que se divulga en el párrafo [0094] de D1, que enumera múltiples tipos de deterioros y

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

desórdenes cognitivos, para los cuales, los canales de calcio tipo-T, aparentan tener un rol crucial en el desarrollo de los mismos (párrafo [0094], líneas 2-3). En este respecto se tiene que **D1, no suministra ningún fundamento teórico, que soporte la presencia de un conector farmacológico entre el bloqueo de los canales de calcio y las facultades cognitivas**, razón por la cual se considera, que es falso que los abridores de canales de calcio sean útiles en el tratamiento de desórdenes cognitivos.

Siendo así las cosas, se tiene que al apreciar esa extensa lista de enfermedades y desórdenes cognitivos y teniendo presente, la falta de soporte técnico-teórico sobre la relación existente entre las facultades cognitivas y los canales de calcio, una persona del oficio versada en la materia, no se vería motivada a producir nuevos compuestos a partir de las enseñanzas de D1, dado que ninguno de los compuestos que allí se divulgan, presentan una actividad relacionada con la modulación del receptor de acetilcolina-nicotina.

Más aún, se puede afirmar con toda certeza, que esa persona del oficio versada en la materia, no tendría el incentivo necesario para llegar a los compuestos que se reclaman en esta solicitud, a partir de compuestos que son bloqueadores de los canales de calcio y sodio, y que estos sean modulares alostéricos positivos del receptor $\alpha 7$ acetilcolina nicotina.

Contrario al análisis hecho por el señor Examinador, mi representada indica que en la literatura del estado previo de la técnica, sí se hubiera podido encontrar un documento que realmente sí se acercara a la presente invención, siendo éste del autor *Liu et al., 2010*, el cual se denominará de acá en adelante como D3, cuyo estudio se dirige a canales de calcio tipo-R de ratones muertos, en donde se demuestra que la reducción en la funcionalidad de los canales de calcio tipo-T, interrumpen ciertos dominios cognitivos. A partir de dicha enseñanza, una persona del oficio versada en la materia, concluiría primero que todo, que los compuestos de D1, que son bloqueadores de canales de calcio, no estarían en la capacidad de tratar enfermedades o desórdenes cognitivos, en vista de que éstos por lo contrario, empeorarían los síntomas de esas enfermedades.

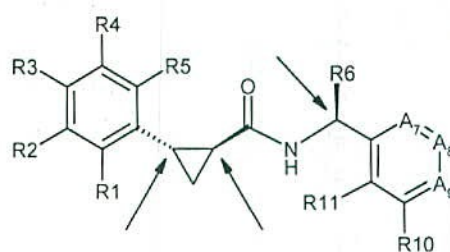
De este modo se desea dejar claro, que los compuestos de D1, por el hecho de bloquear la actividad de los canales de calcio tipo-T y los canales de sodio

activados por voltaje, no representan una buena motivación para empezar a deducir la materia reivindicada por esta solicitud.

En consecuencia, al no hallar la motivación o sugerencia necesaria en las enseñanzas de D1, para proveer nuevos compuestos para el tratamiento de las facultades cognitivas, la persona del oficio versada en la materia, tampoco encontraría motivación alguna, para combinar estas enseñanzas, con las del documento D2.

Pese a lo anterior, y en caso de que esa situación hipotética ocurriera, en la que se combinan las enseñanzas de D1 y D2, para llegar a los compuestos objetivo, tal y como el señor Examinador lo propone en la acción oficial pendiente, se tiene que la persona del oficio se basaría principalmente en los compuestos de D1, ya que como se indica en el párrafo [0094] de ese documento, los canales de calcio tipo-T, presentan un rol potencial en las enfermedades y desórdenes cognitivos. Sin embargo, esta deducción no se alcanzaría, pro el hecho de adicionalmente presentarse múltiples diferencias estructurales, entre los compuestos de D1 y los de la presente invención.

Como se puede apreciar en la fórmula (I) de los compuestos de la solicitud, ésta presenta tres centros asimétricos con una estequiometria fija, tal y como lo indica la siguiente figura:



Fórmula (I), Solicitud

Como se puede apreciar, los compuestos de la invención, presentan una configuración (S,S), alrededor del conector de ciclopropano, R6 es un hidroximetilo o un metoximetilo, razón por la cual los sustituyentes de R6, tienen una configuración-R (para aclarar, si R6 es un metilo, la configuración de R6, es S). Al comparar esta estructura con los compuestos de D1, se tiene lo siguiente:

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

- De los compuestos que allí se divulgan, 170 tienen un conector ciclopropano, de los cuales 61 tienen una configuración (S,S) alrededor del ciclopropano, 50 de ellos, tienen una configuración (R,R) y los compuestos restantes, no presentan una estequiometría definida alrededor del ciclopropano.
- Ninguno de los 170 compuestos que comprenden un conector de ciclopropano, tienen un hidroximetil o un metoximetilo en la posición R2 (la cual corresponde a la posición R6, en los compuestos de la invención); 168 de los 170 compuestos que presentan el conector de ciclopropano, presentan un metilo en la posición R2 y de esos 168 compuestos, solo 10 de ellos presentan una configuración-S, con respecto a dicho metilo, mientras que 158 compuestos, sí presentan configuración-R.
- Solo 5 compuestos (correspondientes a los ejemplos 345, 374, 349, 351 y 353, D1), presentan una configuración (S,S) alrededor del conector de ciclopropano y configuración-S, con respecto al metilo de R2. Se cree que solo estos 5 compuestos, de los 464 divulgados en D1, son los únicos cercanos a los compuestos que se reclaman en esta solicitud.

Pese a lo anterior, adicionalmente se tiene, que existen al menos tres diferencias estructurales entre dichos 5 compuestos y los de la invención, tal y como se describe a continuación:

- El sustituyente R2 de la fórmula (I) de D1, es un metilo, mientras que dicha posición R6, en los compuestos de la invención, es un hidroximetilo o un metoximetilo.
- En esos 5 compuestos de D1, la piridina está enlazada a la carboxamida en la posición orto, mientras que en la invención, la piridina está enlazada en la posición meta.
- De esos 5 compuestos de D1, el sustituyente que se enlaza a la piridina, es un trifluoro-etoxi, mientras que dicho enlace no se presenta en los compuestos de la invención.

- Por último, 345 de los 327 compuestos de D1, se diferencian de la invención por el hecho de comprender un sustituyente benciloxi enlazado a un arilo.

De este modo se considera, que el efecto técnico alcanzado a raíz de dichas diferencias estructurales, es que en definitiva, los compuestos de la invención, presentan una alternativa nueva para el tratamiento de enfermedades/desórdenes cognitivos.

Fue así, como los compuestos reportados en la nueva reivindicación 1, los cuales comprenden un núcleo ciclopropano-carboxamida, representados por la fórmula (I), con una característica común para todos ellos, la cual consiste en que la posición R6 la reemplaza un hidroximetilo o un metoximetilo y adicionalmente, una piridina que está enlazada a la carboxamida en la posición meta (en donde A7 es C-R7, A8 es N y A9 es C-R9).

Como ya se mencionó anteriormente, pero desde otra perspectiva, llegar a la deducción de estos compuestos no resulta ser obvio a partir de los compuestos divulgados en D1, dado que a partir de un total de 464 compuestos que se divulgan en esta anterioridad (ver tabla 3, D1), la persona del oficio versada en la materia, **no tendría ni hallaría sugerencia alguna, que le indicara que los compuestos de los ejemplos 345, 347, 349, 351 y 353, son los más similares a los propuestos en esta solicitud, y por tanto, que estos puedan ser útiles en el tratamiento de enfermedades/desórdenes cognitivos.**

Por lo contrario, se tiene que en el párrafo [0433] de D1, se divulga una lista de 89 compuestos que tienen un $IC_{50} < 0.3 \mu M$, en el ensayo de flujo entrante de Ca^{2+} . Dentro de esos 89 compuestos, no existe mención o sugerencia alguna de que alguno de esos corresponda a alguno de los compuestos de los ejemplos 349, 351 o 353.

Bajo este panorama, resulta difícil pensar que una persona del oficio versada en la materia, combinaría la información divulgada en el párrafo [0094] sobre las diferentes enfermedades y desórdenes cognitivos, para los cuales, los canales de calcio tipo-T aparentan tener un rol determinante y/o potencial en su desarrollo, con los 89 compuestos divulgados en el párrafo [0433], los cuales presentan la

mejor actividad en el ensayo de flujo entrante Ca^{2+} . De este modo, la persona del oficio versada en la materia, optaría por emplear alguno de esos 89 compuestos, sin tener en cuenta, que estos se alejan aún más de la estructura de los compuestos de los ejemplos ya citados y por consiguiente, de los de la invención.

Bajo otra perspectiva y en caso de que la persona del oficio versada en la materia, hubiera partido de alguno de esos compuestos de los ejemplos ya mencionados, en todo caso tendría que realizar al menos 3 modificaciones estructurales esenciales de la fórmula química, para que así llegara a deducir de manera obvia, a los compuestos reclamados. Entre dichas modificaciones se tendría que reemplazar los sustituyentes de R_2 por un hidroximetilo o un metoximetilo, cambiar la posición en donde la piridina se conecta a la carboxamida y cambiar el sustituyente que se une a la piridina. Sin embargo, se tiene que en D1, no existe sugerencia alguna que le indique o motive a esa persona del oficio versada en la materia, a realizar esas modificaciones tan específicas.

En lo que respecta con el documento D2, se tiene que este divulga PAMs del receptor α_7 acetilcolina nicotínica. Sin embargo, se tiene que al analizar la estructura química de los compuestos de esta anterioridad con los de la presente invención, también se hallaron las siguientes diferencias estructurales:

- Los compuestos de D2, tienen un núcleo de ciclopropil aminocarbonil, mientras que el núcleo de los compuestos reclamados, es a base de ciclopropil carbonilamino;
- Los compuestos de D2 no presentan un conector entre el ciclopropil y Ar_2 , mientras que dicho conector en los compuestos de la invención, es un (-CHOH-);
- Dentro de los compuestos divulgados en D2, solo 5 de ellos, correspondientes a los divulgados en los ejemplos 69, 76, 82, 86 y 94, presentan una piridina, como en Ar_1 y Ar_2 . Todos estos compuestos están sustituidos por un grupo sulfonilo, mientras que en la invención, están sustituidos con sulfamilo;

- Los compuestos de D2 están sustituidos con dos grupos metilo en el ciclopropilo, mientras que en la invención, el ciclopropilo no presenta sustituyentes; y
- Por último, se desea concluir que los compuestos de D2 no presentan una estequiometría común definida, tal como se puede apreciar en la tabla 1 de ese documento, donde se aprecian compuestos tipo cis y trans, compuestos (1R,3S) o (1S,3R), entre otros.

Con base en lo anterior, es evidente que a partir de los compuestos divulgados en D2, la persona del oficio versada en la materia, no encontraría una sugerencia o ayuda alguna, para realizar las medicaciones estructurales necesarias, para llegar a la estructura química que rige a los compuestos reclamados en esta solicitud, con lo cual se demuestra y se concluye que, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, no desvirtúan el nivel inventivo de la presente invención.

Siendo así las cosas, se le solicita amablemente a este Despacho, tener en consideración el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad, en conjunto con los argumentos que se plasman en la misma, con el fin de que confirme por sí mismo, el cumplimiento de todos los requisitos de patentabilidad exigidos por esta legislación y en consecuencia, se proceda con la concesión de patente para esta solicitud.

6. Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Japón: JP5706043 (B2), de Marruecos: MA35407 (B1) y de los Estados Unidos: US8598213 (B2) (ver anexo), US8765790 (B2) (ver anexo) y US8815914 (B2).

7. Conclusiones

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

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

Señor Superintendente,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-4761

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

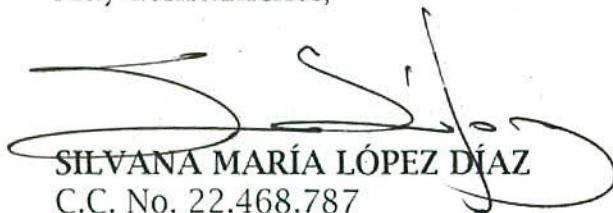
Re: Expediente No. **14-001.822**

Solicitud de patente a nombre de **H. LUNDBECK A/S.**

RESPUESTA ACCIÓN OFICIAL

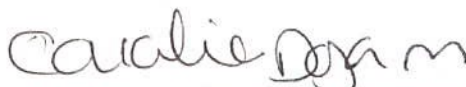
Yo, **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro, a la doctora **CAROLINA DAZA MONTALVO**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No.66.783.790 de Palmira Valle y portadora de la tarjeta profesional No.TP-141563 del CSJ, con las mismas facultades que me fueron conferidas para este caso.

Muy atentamente,



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP- 147463 CSJ

Acepto sustitución



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ

PRESENTACION PERSONAL



El anterior escrito fue presentado ante el Notario 11 del Círculo de Bogotá personalmente por SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ quien exhibió CC N° 22.468.787 de BARRANQUILLA y Tarjeta Profesional de Abogado No.147463 del C.S.J. y declaró que el contenido del mismo es cierto. Bogotá D.C. 30/04/2015



6742ee08e74ee50e0089311001e



[Handwritten signature]



PRESENTACION PERSONAL



El anterior escrito fue presentado ante el Notario 11 del Círculo de Bogotá personalmente por SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ quien exhibió CC N° 22.468.787 de BARRANQUILLA y Tarjeta Profesional de Abogado No.147463 del C.S.J. y declaró que el contenido del mismo es cierto. Bogotá D.C. 30/04/2015



PRESENTACION PERSONAL



El anterior escrito fue presentado ante el Notario 11 del Círculo de Bogotá personalmente por SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ quien exhibió CC N° 22.468.787 de BARRANQUILLA y Tarjeta Profesional de Abogado No.147463 del C.S.J. y declaró que el contenido del mismo es cierto. Bogotá D.C. 30/04/2015



PRESENTACION PERSONAL



El anterior escrito fue presentado ante el Notario 11 del Círculo de Bogotá personalmente por SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ quien exhibió CC N° 22.468.787 de BARRANQUILLA y Tarjeta Profesional de Abogado No.147463 del C.S.J. y declaró que el contenido del mismo es cierto. Bogotá D.C. 30/04/2015

ANEXO 1

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones.
- Copia de la patente estadounidense US8598213 (B2).
- Copia de la patente estadounidense US8765790 (B2).
- Copia del abstract del artículo "*Behavioral phenotyping and hippocamal gene expression profiling for Cav3.2 knock out mice*" Liu. Y. C. I et al., 2010.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

21: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida;

22: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida;

24: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida;

25: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida;

26: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-2-hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida;

31: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida;

33: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida;

36: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-(1,1-d₂)etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida;

38: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida;

40: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida;

46: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida;

47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamida;

48: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamida;

49: ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico {(R)-2-metoxi-1-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida; y

Una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es: **21:** ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es: **33:** ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es: **36:** ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es: **46:** ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es: **47:** (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

The
United
States
of
America



The Director of the United States
Patent and Trademark Office

Has received an application for a patent for a new and useful invention. The title and description of the invention are enclosed. The requirements of law have been complied with, and it has been determined that a patent on the invention shall be granted under the law.

Therefore, this

United States Patent

Grants to the person(s) having title to this patent the right to exclude others from making, using, offering for sale, or selling the invention throughout the United States of America or importing the invention into the United States of America, and if the invention is a process, of the right to exclude others from using, offering for sale or selling throughout the United States of America, or importing into the United States of America, products made by that process, for the term set forth in 35 U.S.C. 154(a)(2) or (c)(1), subject to the payment of maintenance fees as provided by 35 U.S.C. 41(b). See the Maintenance Fee Notice on the inside of the cover.

Michelle K. Lee

Deputy Director of the United States Patent and Trademark Office

17



US008765790B2

(12) **United States Patent**
Eskildsen et al.

(10) **Patent No.:** US 8,765,790 B2
(45) **Date of Patent:** Jul. 1, 2014

(54) **POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR**

(71) Applicant: H. Lundbeck A/S, Valby-Copenhagen (DK)

(72) Inventors: Jørgen Eskildsen, København S (DK);
Anette Graven Sams, Værløse (DK);
Ask Püschl, Frederiksberg C. (DK)

(73) Assignee: H. Lundbeck A/S, Valby (DK)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: 13/934,355

(22) Filed: Jul. 3, 2013

(65) **Prior Publication Data**

US 2014/0010898 A1 Jan. 9, 2014

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 13/542,687, filed on Jul. 6, 2012, now Pat. No. 8,598,213.

(51) **Int. Cl.**

C07D 213/647 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 213/85 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC A61F 31/436 (2013.01); C07D 213/647 (2013.01); C07D 239/34 (2013.01); A61K 31/4433 (2013.01); A61K 31/505 (2013.01); A61K 31/44 (2013.01); C07D 213/71 (2013.01); C07D 491/056 (2013.01); C07D 213/84 (2013.01); C07D 405/12 (2013.01); A61K 31/443 (2013.01); C07D 213/61 (2013.01); A61K 45/06 (2013.01); C07D

213/85 (2013.01); C07D 213/65 (2013.01);
A61K 31/4427 (2013.01); C07D 213/74 (2013.01); A61K 31/4355 (2013.01); C07D 213/40 (2013.01)

USPC 514/336; 514/351; 546/282.1; 546/284.4; 546/300

(58) **Field of Classification Search**

None

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 2009/043784 A1 4/2009
WO 2010/137351 A1 12/2010
WO 2011/044195 A1 4/2011

OTHER PUBLICATIONS

International Search Report and Written Opinion issued Sep. 11, 2013 in International Application No. PCT/EP2013/064088 filed Jul. 4, 2013.

Dinklo et al., 2011, "Characterization of 2-[[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-(4-pyridinyl)-5-thiazolemethanol (JNJ-1930942), a Novel Positive Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor" the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 336, No. 2, pp. 560-574.

Faghili et al., 2007, "Advances in the Discovery of Novel Positive Allosteric Modulators of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor" Recent Patents of CNS Drug Discovery, 2, pp. 99-106.

Gundisch et al., 2011, "Nicotinic acetylcholine receptor ligands, a patent review (2006-2011)" Expert Opinion, Ther. Patents, 21(12), pp. 1867-1896.

Hurst et al., 2005, "A Novel Positive Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor in Vitro and In Vivo Characterization", The Journal of Neuroscience, 25(17), pp. 4396-4405.

Ng et al., 2007, "Nootropic $\alpha 7$ nicotinic receptor allosteric modulator derived from GABAA receptor modulators", PNAS, vol. 104, No. 19, pp. 8059-8064.

Timmermann et al., 2007, "An Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Possessing Cognition-enhancing Properties in Vivo", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 323, No. 1, pp. 294-307.

Primary Examiner — Zinna Northington Davis

(74) Attorney, Agent, or Firm — Mary Catherine Di Nunzio

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to compounds useful in therapy, to compositions comprising said compounds, and to methods of treating diseases comprising administration of said compounds. The compounds referred to are positive allosteric modulators (PAMs) of the nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptor.

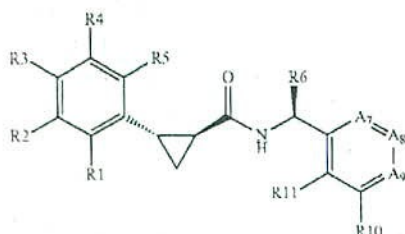
16 Claims, No Drawings

28

19

The invention claimed is:

1. A compound according to formula [I]



wherein R1, R2, R3, R4 and R5 are H;

R6 is methoxymethyl;

R7 is C—R7, R8 is N and R9 is C—R9;

R7, R9, R10 and R11 are selected independently of each other from H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy and OR12;

wherein R12 represents a monocyclic saturated ring moiety having 4-6 ring atoms wherein one of said ring atoms is O and the rest is C;

or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R7, R10 and R11 are each H.

3. The compound according to claim 1, wherein R9 is C₁₋₆alkoxy.

4. The compound according to claim 1, wherein R9 is OR12.

5. The compound according to claim 1 having a diastereomeric excess of at least 80%.

6. The compound according to claim 1 wherein the compound is selected from the group consisting of

46: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-methoxy-ethyl]-amide;

47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-methoxy-1-[6-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]oxy-3-pyridyl]ethyl]-2-phenyl-cyclopropanecarboxamide;

48: (1S,2S)-N-[(1R)-2-methoxy-1-[6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]oxy-3-pyridyl]ethyl]-2-phenyl-cyclopropanecarboxamide; and

49: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-methoxy-1-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-ethyl]-amide;

or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. The compound according to claim 1, wherein the compound is

46: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-methoxy-ethyl]-amide or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

8. The compound according to claim 1, wherein the compound is

47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-methoxy-1-[6-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]oxy-3-pyridyl]ethyl]-2-phenyl-cyclopropanecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The compound according to claim 1, wherein the compound is

48: (1S,2S)-N-[(1R)-2-methoxy-1-[6-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]oxy-3-pyridyl]ethyl]-2-phenyl-cyclopropanecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. The compound according to claim 1, wherein the compound is

49: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-methoxy-1-[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-ethyl]-amide or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. A method of treating a subject suffering from a disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of psychosis, schizophrenia, cognitive disorders, cognitive impairment associated with schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders, Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), age associated memory impairment (AAMI), senile dementia, AIDS dementia, Pick's disease, dementia associated with Lewy bodies, dementia associated with Down's syndrome, Huntington's disease, Parkinson's disease (PD), obsessive-compulsive disorder (OCD), traumatic brain injury, epilepsy, post-traumatic stress, Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS), post-traumatic amnesia, and cognitive deficits associated with an underlying condition, wherein the underlying condition is depression, diabetes, weight control, inflammatory disorders, reduced angiogenesis, amyotrophic lateral sclerosis and pain.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

13. A kit comprising a compound of claim 1 and a second compound selected from the group consisting of acetylcholinesterase inhibitors; glutamate receptor antagonists; dopamine transport inhibitors; noradrenalin transport inhibitors; D2 antagonists; D2 partial agonists; PDH10 antagonists; 5-HT2A antagonists; 5-HT6 antagonists; KCNQ antagonists; lithium; sodium channel blockers and GABA signaling enhancers.

14. The compound according to claim 1 having a diastereomeric excess of at least 85%.

15. The compound according to claim 1 having a diastereomeric excess of at least 90%.

16. The compound according to claim 1 having a diastereomeric excess of at least 95%.

* * * * *

19



US008598213B2

(12) **United States Patent**
Eskildsen et al.

(10) **Patent No.:** US 8,598,213 B2
(45) **Date of Patent:** Dec. 3, 2013

(54) **POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF
NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR**

(75) **Inventors:** Jørgen Eskildsen, København S (DK);
Anette Graven Sams, Værløse (DK);
Ask Püschl, Frederiksberg (DK)

(73) **Assignee:** H. Lundbeck A/S, Valby (DK)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 13/542,687

(22) **Filed:** Jul. 6, 2012

(65) **Prior Publication Data**
US 2013/0012530 A1 Jan. 10, 2013

Related U.S. Application Data
(60) Provisional application No. 61/505,847, filed on Jul. 8,
2011.

(51) **Int. Cl.**
C07D 211/94 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC 514/347; 514/351; 514/352; 514/357;
546/294; 546/300; 546/312; 546/336

(58) **Field of Classification Search**
None
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO 2009/043784 A1 4/2009
WO 2010/137351 A1 12/2010
WO 2011/044195 A1 4/2011

OTHER PUBLICATIONS

Dinklo et al., 2011, "Characterization of 2-[[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-(4-pyridinyl)-5-thiazolemethanol (JNJ-1930942) as a Novel Positive Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 336, No. 2, pp. 550-574.
Faghhi et al., 2007, "Advances in the Discovery of Novel Positive Allosteric Modulators of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor" *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2, pp. 99-106.
Gündisch et al., 2011, "Nicotinic acetylcholine receptor ligands, a patent review (2006-2011)" *Expert Opinion, Ther. Patents*, 21(12), pp. 1867-1896.
Hurst et al., 2005, "A Novel Positive Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor: In Vitro and In Vivo Characterization", *The Journal of Neuroscience*, 25(17), pp. 4396-4405.
Ng et al., 2007, "Nootropic $\alpha 7$ nicotinic receptor allosteric modulator derived from GABAA receptor modulators", *PNAS*, vol. 104, No. 19, pp. 8059-8064.
Timenermann et al., 2007, "An Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Possessing Cognition-Enhancing Properties in Vivo", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 323, No. 1, pp. 294-307.
International Search Report and Written Opinion issued Oct. 18, 2012 In International Application No. PCT/EP2012/063219 filed Jul. 6, 2012.

Primary Examiner — Zinna Northington Davis

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Mary Catherine Di Nunzio

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to compounds useful in therapy, to compositions comprising said compounds, and to methods of treating diseases comprising administration of said compounds. The compounds referred to are positive allosteric modulators (PAMs) of the nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptor.

12 Claims, No Drawings

of nuclease free water containing 0.1-1.2 ng of cRNA coding for human $\alpha 7$ nACh receptors or 3.0-32 ng of cRNA coding for rat $\alpha 7$ nACh receptors and incubated at 18° C. for 1-10 days when they were used for electrophysiological recordings.

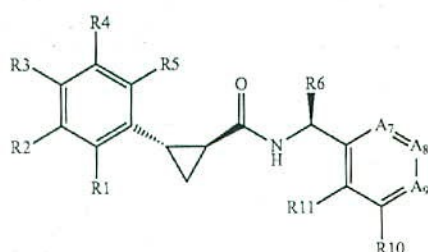
Electrophysiological Recordings of $\alpha 7$ nACh Receptors Expressed in Oocytes

Oocytes were used for electrophysiological recordings 1-10 days after injection. Oocytes were placed in a 1 mL bath and perfused with Ringer buffer (115 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1.8 mM CaCl_2 , 0.1 mM MgCl_2 , pH 7.5). Cells were impaled with agar plugged 0.2-1 M Ω electrodes containing 3 M KCl and voltage clamped at -90 mV by a GeneClamp 500B amplifier. The experiments were performed at room temperature. Oocytes were continuously perfused with Ringer buffer and the drugs were applied in the perfusate. ACh (30 μM) applied for 30 sec were used as the standard agonist for activation of the $\alpha 7$ nACh receptors. In the standard screening set-up the new test compound (10 μM or 30 μM) were applied for 1 min of pre-application allowing for evaluation of agonistic activity followed by 30 sec of co-application with ACh (30 μM) allowing for evaluation of PAM activity. The response of co-application was compared to the agonistic response obtained with ACh alone. The drug induced effects on both the peak response and the total charge (AUC) response were calculated thus giving the effect of drug induced PAM activity as fold modulation of the control response.

For more elaborate studies doses-response curves can be performed for evaluation of max-fold modulation and EC_{50} values for both peak and AUC responses.

The invention claimed is:

1. A compound according to formula [I]



wherein R1, R2, R3, R4 and R5 are selected independently of each other from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, cyano and halogen, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from chlorine and fluorine;

R6 is hydroxymethyl;

A7 is C—R7, A8 is N and A9 is C—R9;

R7, R9, R10 and R11 are selected independently from each other from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, cyano, NR12R13, C_{1-6} alkylsulfonyl, and halogen, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or C_{1-6} alkoxy is optionally substituted with one or more substituents selected from chlorine, fluorine, C_{1-6} alkoxy, cyano and NR12R13;

R12 and R13 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R1, R2, R3, R4 and R5 are selected independently of each other from H, methyl, fluorine and chlorine;

R7, R9, R10 and R11 are selected independently of each other from H, C_{1-4} alkoxy, cyano, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, methylsulfonyl, fluorine, and chlorine, wherein said C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more substituents selected from fluorine, C_{1-4} alkoxy and cyano.

3. The compound according to claim 1, wherein four or more of R1, R2, R3, R4 and R5 are H.

4. The compound according to claim 1, wherein R7, R9, R10 and R11 are selected independently of each other from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, methylsulfonyl, fluorine, and chlorine, wherein said C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more substituents selected from fluorine, C_{1-4} alkoxy and cyano.

5. The compound according to claim 1, wherein R7, R9, R10 and R11 are selected independently from H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, cyano and halogen, wherein said C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl or C_{1-4} alkoxy is optionally substituted with one or more substituents selected from fluorine and C_{1-4} alkoxy.

6. The compound according to claim 1, wherein one or more of the hydrogen atoms are represented by deuterium.

7. The compound according to claim 6, wherein at least about 85% of the compound has a deuterium atom at each position designated as deuterium, and any atom not designated as deuterium is present at about its natural isotopic abundance.

8. The compound according to claim 1 having a diastereomeric excess of at least 80%.

9. The compound according to claim 1 selected from 21: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-propoxy-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

22: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

24: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

25: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-methyl-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

26: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

27: (1S,2S)-2-(3-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;

28: (1S,2S)-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;

29: (1S,2S)-2-(3-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-propoxy-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

30: (1S,2S)-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-2-hydroxy-1-(6-propoxy-pyridin-3-yl)-ethyl]-amide;

31: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-((2,2,2- d_3)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;

32: (1S,2S)-2-(3-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(1,1- d_2)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;

33: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;

81

- 34: (1S,2S)-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(1,2,2,2-d₅)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 35: (1S,2S)-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 36: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 37: (1S,2S)-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 38: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 39: (1S,2S)-2-(3-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 40: (1S,2S)-2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-cyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 41: (1S,2S)-2-(3-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-cyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 42: (1S,2S)-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [(R)-1-(6-cyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

82

10. A method for the treatment of a disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 to a patient in need thereof, wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of psychosis; schizophrenia; cognitive disorders; cognitive impairment associated with schizophrenia; Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD); autism spectrum disorders, Alzheimer's disease (AD); mild cognitive impairment (MCI); age associated memory impairment (AAMI); senile dementia; AIDS dementia; Pick's disease; dementia associated with Lewy bodies; dementia associated with Down's syndrome; Huntington's Disease; Parkinson's disease (PD); obsessive-compulsive disorder (OCD); traumatic brain injury; epilepsy; post-traumatic stress; Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS); post-traumatic amnesia; cognitive deficits associated with depression; diabetes, weight control, inflammatory disorders, reduced angiogenesis; amyotrophic lateral sclerosis and pain.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

12. A kit comprising a compound according to claim 1, together with a second compound selected from the group consisting of acetylcholinesterase inhibitors; glutamate receptor antagonists; dopamine transport inhibitors; noradrenalin transport inhibitors; D2 antagonists; D2 partial agonists; PDE10 antagonists; 5-HT2A antagonists; 5-HT6 antagonists; KCNQ antagonists; lithium; sodium channel blockers and GABA signaling enhancers.

* * * * *

22

D3

Title: Behavioral phenotyping and hippocamal gene expression profiling for Cav3.2 knock out mice

Location: Room 7B

Presentation Time: Tuesday, Nov 16, 2010, 2:00 PM - 2:15 PM

Authors: *Y.-C. I. LIU¹, C.-C. CHEN², C.-W. SHEN¹, N.-C. CHUNG¹, M.-Y. MIN³, S.-J. CHENG³, R. F. THOMPSON⁴;
¹Mol. Biol. and Human Genet., Tzu Chi Univ., Hualien, Taiwan;
²Academia Sinica, Taipei, Taiwan; ³Zoology, Natl. Taiwan Univ., Taipei, Taiwan; ⁴Neurosci., Univ. Southern California, Los Angeles, CA

Abstract: Voltage-dependent calcium channels trigger many intracellular biochemical events, including muscle contraction, gene expression and secretion of hormones and neurotransmitters. Among all the voltage-gated calcium channels, the α_1H T-type Ca^{2+} channel encoded by the Cav3.2 gene is highly expressed in the hippocampus, where it is correlated with contextual, temporal and spatial learning/memory. In order to investigate the functional role of the α_1H channel in learning and memory, we performed hippocampal-dependent behavioral tasks including trace fear conditioning, Morris water-maze and passive avoidance on Cav3.2 homozygous knock-out, Cav3.2 heterozygous knockout and wild-type mice. Results showed that Cav3.2^{-/-} mice are normal in Morris water-maze and auditory trace fear conditioning but impaired in context-cued trace fear conditioning, step-down and step-through passive avoidance. In addition, long term potentiation (LTP) can be induced in hippocampal slices of Cav3.2^{-/-} mice but last for 120 minutes only while LTP can last longer 180 minutes in WTs and Cav3.2^{+/-} mice. Subsequently, the T-type Ca^{2+} channel blockers, mibefradil, was infused into the 3rd ventricle to locally knock down the function of α_1H T-type Ca^{2+} channel near the hippocampus. We also used expression microarray to establish a differentially expression gene profile for Cav3.2 knockout mice. Our results suggest that Cav3.2 encoded T-type calcium channel is required for expressing L-LTP, memory of context-cued trace fear conditioning and passive avoidance.