

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035578-A-00003-0000

Fecha: 2013-10-10 16:30:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 71

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **10.035.578 A**
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA**
Solicitante : **PURDUE PHARMA L.P. AND SHIONOGI & CO., LTD.**
Fecha de solicitud : 26 de Marzo de 2010

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de las sociedades **PURDUE PHARMA L.P. y SHIONOGI & CO., LTD.** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **49932** del 26 de agosto de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA Y USO DE LOS MISMOS”** a favor de **PURDUE PHARMA L.P. y SHIONOGI & CO., LTD.**

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **49932** del 26 de agosto de 2013, con fecha de publicación listado del 3 de septiembre, fecha de vencimiento del 3 de octubre, y fecha del término legal 10 de octubre de 2013.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

- 3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:
- 3.1.1 “Que en este caso la división de la solicitud propuesta 10-035578-A-00000- 0000 no procede comoquiera que se expone la misma materia allegada a esta oficina el 26 de marzo de 2010 por medio del escrito N° 10-035578-00000-0000 y el 09 de marzo de 2011 por medio del escrito N° 10-035578-00004-0000. En dicha solicitud divisional no se observa una verdadera división de la materia reclamada por lo cual no es aceptada. En este punto es importante señalar, que al observar las reivindicaciones presentadas en la solicitud divisional en mención, se observa que en algunos casos se realizó una separación en reivindicaciones individuales que corresponden a una sola reivindicación previamente presentada, esto es, que al compararlas con el radicado parental previamente presentado el objeto reclamado es el mismo, por ejemplo, en el radicado N° 10-035578-00004-0000 la reivindicación 22 en la definición de R, señala ocho estructuras como posibles definiciones para este sustituyente y de preferencia otro subconjunto de tres estructuras y más preferentemente una estructura para R1. Estas mismas definiciones para R, se encuentran plasmadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional en tres reivindicaciones, a saber, 27, 28 y 29, con lo cual el objeto reclamado es exactamente el mismo de la solicitud inicialmente presentada y no se puede reconocer una real división de materia. Este ejemplo es a manera ilustrativa, dado que en el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional se encuentran varios casos similares.”
- 3.2.1 “Que por lo anteriormente señalado resulta procedente rechazar la división de la solicitud propuesta, teniendo en cuenta que es contraria a la normativa aplicable.”

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **49932** del 26 de agosto de 2013.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA Y USO DE LOS MISMOS”** a favor de **PURDUE PHARMA L.P. y SHIONOGI & CO., LTD.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que se ha proferido una decisión que carece de sustento jurídico válido, y vulnera el Derecho al debido Proceso de mi representada.

La anterior afirmación tiene plena justificación jurídica, por cuanto se ha desconocido lo dispuesto por el artículo 36 de la decisión 486 de la Comunidad Andina, tal y como se expone a continuación:

5.1 Requisitos para solicitar la división de una solicitud de Patente:

5.1.1. El artículo 36 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, única norma que regula la materia en Colombia, establece lo siguiente:

“El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de estas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial...”
“(Subrayado fuera de texto).

“Cada solicitud fraccionaria se beneficiará de la fecha de presentación y, en su caso, de la fecha de prioridad de la solicitud inicial...”

“A efectos de la división de la solicitud, el solicitante consignará los documentos que fuesen necesarios para formar las solicitudes fraccionarias correspondientes”

Adicional a lo anterior, la Superintendencia de Industria y Comercio exige como requisito adicional para realizar este trámite el pago de una tasa de CUATROSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS (\$450.000)M/Cte. (Resolución N° 173 de 2013 de la Superintendencia de Industria y Comercio)

5.1.2. A partir de lo anterior, es posible concluir que existen cuatro requisitos para que una solicitud divisional sea aceptada, se le asigne número de radicación, y se le dé trámite:

5.1.2.1 Que se presente durante el trámite de la solicitud.

5.1.2.2 Que la materia que protege no amplíe la materia de la solicitud inicial.

5.1.2.3 Que se presenten los documentos necesarios para formar su expediente.

5.1.2.4 Que se pague la tasa correspondiente.

En consecuencia, a continuación procederemos a demostrar que la solicitud divisional que se rechaza en la resolución impugnada cumplió con todos los requisitos establecidos para que la misma sea aceptada por nuestra legislación.

5.1.2.1. Que se presente durante el trámite de la solicitud

La ley aplicable establece un límite temporal para solicitar la división de una solicitud de patente, esto es, que la misma sea presentada "en cualquier momento del trámite". Por lo cual se debe entender que una solicitud divisional es presentada oportunamente siempre que la solicitud parental de la cual se deriva la misma se encuentre en trámite.

Una solicitud de patente se encuentra en trámite desde la fecha en que es presentada ante la Superintendencia de Industria y Comercio y hasta la fecha en la cual esta entidad profiere una decisión final otorgando la patente o confirmando su negativa, al resolver el recurso de reposición correspondiente.

En virtud de lo anterior, cabe resaltar que incluso los casos en los cuales la solicitud de patente es negada por la Superintendencia de Industria y Comercio, y el solicitante ha recurrido esta decisión mediante recurso oportunamente interpuesto, el

trámite de dicho recurso forma parte del trámite de la solicitud de patente, el cual culmina al momento de proferirse una decisión en relación con el recurso de reposición, agotando con ello la vía gubernativa.

El requisito de la oportunidad en la presentación de la solicitud divisional se cumplió entonces en el presente caso, toda vez que dicha solicitud divisional se presentó ante su Despacho mediante escrito No. 10-035578-A-00000- 0000 del 25 de julio de 2013 en respuesta a la acción oficial No. 18578 emitida en la solicitud parental No. 10.035.578. De tal manera que, es claro que la solicitud divisional de la referencia fue oportunamente propuesta.

Por lo tanto, procederemos a verificar el cumplimiento de los demás requisitos legales existentes para aceptar, asignar número de radicación y dar trámite a una solicitud divisional.

5.1.2.2. Que la materia que protege no amplíe la materia de la solicitud inicial

Para la verificación de este requisito es necesario transcribir nuevamente la objeción formulada por su Despacho para rechazar la divisional, la cual se encuentra en el considerando TERCERO de la resolución impugnada:

“Que en este caso la división de la solicitud propuesta 10-035578-A-00000- 0000 no procede comoquiera que se expone la misma materia allegada a esta oficina el 26 de marzo de 2010 por medio del escrito N° 10-035578-00000-0000 y el 09 de marzo de 2011 por medio del escrito N° 10-035578-00004-0000. En dicha solicitud divisional no se observa una verdadera división de la materia reclamada por lo cual no es aceptada. En este punto es importante señalar, que al observar las reivindicaciones presentadas en la solicitud divisional en mención, se observa que en algunos casos se realizó una separación en reivindicaciones individuales que corresponden a una sola reivindicación previamente presentada, esto es, que al compararlas con el radicado parental previamente presentado el objeto reclamado es el mismo, por ejemplo, en el radicado N° 10-035578-00004-0000 la reivindicación 22 en la definición de R, señala ocho estructuras como posibles definiciones para este sustituyente y de preferencia otro subconjunto de tres estructuras y más preferentemente una estructura para R1. Estas mismas definiciones para R, se encuentran plasmadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud

divisional en tres reivindicaciones, a saber, 27, 28 y 29, con lo cual el objeto reclamado es exactamente el mismo de la solicitud inicialmente presentada y no se puede reconocer una real división de materia. Este ejemplo es a manera ilustrativa, dado que en el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional se encuentran varios casos similares.”

Así entonces es claro que la objeción formulada a la divisional no estuvo sustentada en la ampliación de la materia de invención reivindicada en la misma frente a la solicitud inicial. Por lo tanto, es claro que la materia incluida en la solicitud divisional no es contraria a la normativa aplicable.

Lo anterior significa que limitada como está la competencia de la Administración a aquello que le está expresamente permitido, el rechazo de una solicitud divisional con base en que la misma tiene una materia idéntica a la solicitud inicial viola el artículo 6° de la Constitución por exceder la competencia dada en el artículo 36 de la Decisión 486.

De otro lado, vale la pena resaltar que si bien en la solicitud parental No. 10.035.578 no se objetó la falta de unidad de invención, es claro que el solicitante puede presentar una solicitud divisional con el fin de superar una objeción formulada por falta de unidad de invención o de forma voluntaria. Lo anterior, toda vez que el artículo 36 de la Decisión 486 únicamente exige que la solicitud divisional no amplíe la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud parental inicial y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto no es de recibo en el presente caso.

5.1.2.3. Que se allegue los documentos necesarios para formar su expediente

Cabe recordar que el día 27 de febrero de 2013, junto con el formulario de conversión, división, y fusión de solicitudes por medio del cual se solicitó la presente divisional, se presentó el texto completo de la solicitud, y el documento de poder con el cual acredité mi calidad de representante.

Con lo anterior se tiene que efectivamente en su momento se allegaron a este Despacho todos los documentos necesarios para formar la correspondiente solicitud divisional, dando con ello cumplimiento al tercer requisito.

5.1.2.4. Que se pague la tasa correspondiente

Reiterando lo mencionado anteriormente, y tal y como se puede constatar en el expediente que se encuentra en su Despacho, el día de presentación de la solicitud de división se presentó junto con ésta el recibo de pago N° 13-0019216, acreditando el pago de una suma total de CUATROSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS (\$450.000)M/Cte., a favor de la Nación – Superintendencia de Industria y Comercio, el cual corresponde a la tasa establecida para el trámite de solicitud de divisional para el presente año 2013. (Resolución N° 173 de 2013 de la Superintendencia de Industria y Comercio)

Respetuosamente solicitamos al Despacho tener en cuenta que el pago de una tasa está justificado en función de una actuación administrativa. De tal manera que, el pago debe bien derivar en la aceptación de la petición del solicitante o en su devolución, con base en un fundamento legal valido y dentro de la órbita de su competencia. Toda vez que la petición se adecua a la ley, y que su despacho no tiene competencia para rechazar por identidad de materia una solicitud divisional, en el presente caso resulta forzoso para la administración la aceptación de la petición, esto es, aceptar la divisional y darle trámite a la misma.

5.1.3. Todo lo anteriormente afirmado, conlleva a la conclusión de que si se observa lo dispuesto por el artículo 36 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, se debió aceptar la división de la solicitud de patente, y con ello el contenido de la misma debió ser examinado, teniendo en cuenta que: 1) la solicitud inicial aún se encontraba en trámite, 2) la materia contenida en la solicitud divisional no amplió la materia reivindicada en la solicitud inicial, 3) el solicitante allegó los documentos necesarios para formar la correspondiente solicitud divisional, y 4) se pagó la tasa correspondiente al trámite.

Adicionalmente, me permito reiterar que en ningún momento el artículo 36 hace mención a las diferencias o similitudes existentes entre la solicitud inicial y la solicitud de división de la misma, por lo que este criterio a la luz de la norma carece de relevancia para efectos de la admisión o rechazo de una divisional.

5.3. Violación del Derecho al Debido Proceso de mi representado

Por otro lado, me permito citar un aparte del artículo N° 29 de la Constitución Política de Colombia, al tenor del cual se lee que:

“El debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas”.

En este sentido, y al haber esta corporación rechazado de plano mi solicitud radicada el pasado 27 de febrero de 2013, sin existir bases legales para ello tal y como se evidenció en puntos anteriores, se ha producido una vulneración del derecho al debido proceso de mi representada, por cuanto se le ha negado la posibilidad de que sobre la presente solicitud se lleve a cabo el procedimiento usual dentro del cual se conserva la expectativa de obtener un derecho de patente sobre dicha solicitud. En este punto cabe resaltar que dentro de dicho procedimiento al solicitante le es posible realizar modificaciones conducentes a obtener el beneficio de patente, todo lo cual hace parte del debido proceso, y en el presente caso no se le ha reconocido a mi representada.

5.4. Modificaciones a la presente solicitud de división

Finalmente, y dado que es deseo del solicitante que se admita a trámite la presente solicitud de división, y que con ello eventualmente se conceda el beneficio de patente de invención sobre la misma, adjunto me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que consiste de ocho (8) reivindicaciones, el cual difiere del de la solicitud original, por el hecho de reportar un compuesto diferente. Es así como se aprovecha para modificar el título de la presente solicitud divisional a:

COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA

En relación a las ocho (8) reivindicaciones que conforman el actual pliego reivindicatorio de la presente solicitud divisional, se le informa al señor Examinador lo siguiente:

A. Las nuevas reivindicaciones

En el nuevo pliego reivindicatorio que se encuentra adjunto a este documento, todas las reivindicaciones de compuesto contenidas en el pliego reivindicatorio otorgado de la solicitud parental No. 10.035.578, se han eliminado. En cambio, el nuevo pliego reivindicatorio ahora está dirigido exclusivamente a las reivindicaciones de compuestos intermedios basados en las reivindicaciones originales 47 a 54, las cuales fueron eliminadas de las reivindicaciones de la solicitud parental No. 10.035.578, a fin de hacer frente a una objeción unidad de invención.

Las reivindicaciones de los compuestos intermedios han sido además limitadas, de acuerdo con las limitaciones introducidas en las reivindicaciones de los compuestos de la solicitud parental No. 10.035.578 con el fin de adelantarse a una posible objeción de falta de soporte. Esto se describe en más detalle a continuación.

Por otra parte, una reivindicación de imagen adicional se ha introducido en el nuevo pliego reivindicatorio, en donde los ejemplos específicos de los compuestos intermedios se describen. Cabe señalar que tal reivindicación no está contenida en las reivindicaciones concedidas de la aplicación parental No. 10.035.578.

B. Objeto de la solicitud divisional

Como ya se ha indicado anteriormente, las reivindicaciones de la presente solicitud se han modificado de tal manera que sólo los compuestos intermedios se encuentran cubiertos, los cuales no están cubiertos por las reivindicaciones concedidas de la solicitud parental No. 10.035.578.

Por tanto, se hace énfasis en que las nuevas reivindicaciones de la solicitud divisional según el documento adjunto, tienen un alcance de protección complementario frente a las reivindicaciones de la solicitud parental No. 10.035.578. En consecuencia, se asume que la objeción del Examinador en la que la presente solicitud divisional cubre la misma materia que la solicitud parental No. 10.035.578 y que, por consiguiente, carece de fundamento para llevar a cabo un nuevo examen de patentabilidad puede ser superado.

C. Soporte para los compuestos intermedios

Al presentar las nuevas reivindicaciones adjuntas que cubren los compuestos intermedios de la invención en relación con la presentación de un recurso, parece razonable anticipar la objeción de falta de soporte en vista de los compuestos ejemplificados.

Por tanto, la nueva solicitud se ha limitado sobre la base de los datos experimentales presentados en la solicitud, así como también a los datos experimentales adicionales I, II y III de acuerdo con el documento adjunto, que también fueron presentados en el caso la solicitud parental No. 10.035.578, y que son presentados nuevamente junto con el presente recurso de reposición.

Se observa que la mayoría de los compuestos descritos en la solicitud y también los compuestos descritos en los datos experimentales adicionales son los compuestos de productos finales de la presente invención, pero no los compuestos intermedios. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que las definiciones de los sustituyentes ejemplificados en los compuestos de productos también soportan las mismas definiciones de los sustituyentes en los compuestos intermedios, porque los compuestos de productos se preparan a partir de los compuestos intermedios respectivos. En este contexto, se hace referencia al capítulo 4.4 de la presente solicitud, en donde los métodos de preparación de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos, es decir, los compuestos de productos, se encuentran descritos. A partir de los esquemas proporcionados en este capítulo, es evidente que los mismos sustituyentes, los cuales pueden ser realizados en los compuestos de productos también pueden ser realizados en los compuestos intermedios.

En vista de lo anterior, se hace referencia a los siguientes compuestos para apoyar las definiciones de los sustituyentes de las reivindicaciones de los compuestos intermedios.

a) Definición de A y B

Con respecto a la definición de A y B, se observa que en un número de ejemplos (por ejemplo, en el compuesto 85 en la página 209 de la presente solicitud) los sustituyentes A y B representan H. Por lo tanto, este significado de A y B se debe mantener en la opción (a).

b) Definición de Z

Con respecto a la definición de Z siendo $-\text{[alquilo}(C_1-C_{10})$ opcionalmente sustituido por $R_1]_h$ con h siendo 0, se enfatiza que dicha definición está soportada por un número de compuestos ejemplificados que incluye por ejemplo, el compuesto 1 de los datos experimentales adicionales I.

La definición de Z siendo $-\text{[alquilo}(C_1-C_{10})$ opcionalmente sustituido por $R_1]_h$ con h siendo 1 se encuentra soportada, por ejemplo, por compuestos 2, 7, 28, 47 y 48 de los datos experimentales adicionales I, en donde los compuestos 28, 47 y 48, Z es $-\text{[alquilo}(C_1-C_{10})$ sustituido por $R_1 = \text{alquilo}(C_1-C_{10})]_h$.

Por otra parte, el compuesto 56 de los datos experimentales adicionales I, soporta a Z siendo [(C₂-C₁₀)alquenilo opcionalmente sustituido por R₁], en la que R₁ es alquilo C₂-alquilo sustituido con R₈ siendo metilo.

c) Definición de R₁

La siguiente tabla se proporciona soporte para las definiciones de los sustituyentes de R₁.

Número de referencia del compuesto	Significado de R ₁ en el compuesto referenciado	Definiciones soportadas de R ₁ en la reivindicación 1
Item (a)		
Compuesto 21 de datos experimentales I	C ₅ -alquil	-(C ₁ -C ₁₀)-alquil
Compuesto 54 de datos experimentales I	C ₇ -alquenil	-(C ₂ -C ₁₀)-alquenil sustituido con R ₈ = C ₁ -alquil
Compuesto 49 de datos experimentales I	-C ₃ -alquenil	-(C ₂ -C ₁₀)-alquenil
Compuesto 46 de datos experimentales I	-C ₇ -alquinil	-(C ₂ -C ₁₀)-alquinil
Compuesto 40 de datos experimentales I	-C ₅ -cicloalcoxi	-(C ₃ -C ₇)-cicloalcoxi
Compuestos 90, 93, 97, 98, 100 y 110 de datos experimentales I	-C ₁₀ -bicicloalquil	-(C ₆ -C ₁₄)-bicicloalquil
Compuesto 124 de datos experimentales I	-C ₁₀ -bicicloalquil sustituido con OCH ₃	-(C ₆ -C ₁₄)-bicicloalquil sustituido con R ₈ = OR ₉ con R ₉ = C ₁ -alquil
Compuesto 115 de datos experimentales I	-C ₁₁ -bicicloalquil	-(C ₆ -C ₁₄)-bicicloalquil
Compuestos 319 y 401 de la presente solicitud	-C ₇ -cicloalquenil	-(C ₅ -C ₁₀)-cicloalquenil
Compuesto 336 de la presente solicitud	-C ₈ -cicloalquenil	-(C ₅ -C ₁₀)-cicloalquenil
Compuesto 2 de datos experimentales I	-C ₁₀ -tricicloalquil	-(C ₈ -C ₁₀)-tricicloalquil
Compuesto 6 de datos	-C ₇ -bicicloalquenil sustituido	-(C ₇ -C ₁₄)-bicicloalquenil

experimentales I	con 2x CH ₃	
Compuesto 103 de datos experimentales I	-C ₉ -bicicloalquenil	-(C ₇ -C ₁₄)-bicicloalquenil
Compuesto 40 de datos experimentales I	heterociclo de 5 miembros con -O	Heterociclo(de -3 a 7- miembros)
Compuesto 66 de datos experimentales I	Heterociclo de 7 miembros con -N sustituido con CH ₃	Heterociclo(de -3 a 7- miembros)
Item (b)		
Compuesto 25 de datos experimentales I	-C ₄ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=1, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 32 de datos experimentales I	-C ₅ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=2, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 30 de datos experimentales I	-C ₆ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=3, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 34 de datos experimentales I	-C ₆ -cicloalquil sustituido con CH(CH ₃) ₂	(i) con m=3, R ₁₁ =H y (R ₈) _p = CH(CH ₃) ₂
Compuesto 35 de datos experimentales I	-C ₆ -cicloalquil sustituido con 2x CH ₃	(i) con m=3, R ₁₁ =H y (R ₈) _p = (CH ₃) ₂
Compuesto 289 de la presente solicitud	-C ₉ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=6, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 287 de la presente solicitud	-C ₁₀ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=7, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 358 de la presente solicitud	-C ₁₁ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=8, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 356 de la presente solicitud	-C ₁₂ -cicloalquil	Anillo cíclico, opción (i), m=9, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 260 de la presente solicitud	-2,3-dihidro-1H-inden-2-il	Anillo cíclico, opción (ii), e, f=1, R ₁₁ =H, p=0
Compuesto 270 de la presente solicitud	C ₁₂ -tricicloalquil	Anillo cíclico, opción (iii), j=0, k=1 o j=1, k=0, R ₁₁ =H, p=0

Con respecto a los parámetros y sustituyentes que además especifica las opciones de (i), (ii) y (iii) en la definición de R₁, se observó que la definición de R₁₁ se ha limitado a -H, si h es 1, y para -H, -C(=O)OR₉, -C(=O)N(R₆)₂ y -(C₁-C₄)alquil con metilo siendo excluido, si h es 0, y que las definiciones de los parámetros m, e y f, j y k, y p se han limitado tal como se indica en el nuevo pliego reivindicatorio. Con respecto a la definición de R₆ y R₈, por favor encuentre nuestros comentarios detallados a continuación.

d) Definición de R6

Sobre la base del compuesto 171 como se muestra en la página 384 de la presente solicitud, parece que la definición de $R_6=H$ puede mantenerse porque, en dicho compuesto 171, R_1 está representado por la estructura (i) con $m=5$, $R_{11}=C(=O)N(R_6)_2$ con $R_6=H$ y $(R_8)_p$ estando ausente.

e) Definición de R8

La siguiente tabla se proporciona soporte para las definiciones de los sustituyentes de R_8 .

Número de referencia del compuesto	Significado de R_1 en el compuesto referenciado	Definiciones soportadas de R_1 en la reivindicación 1
Compuesto 23 de la presente solicitud	$-N(R_9)C(=O)R_{12}$	$-N(R_9)C(=O)R_{12}$ con $R_9=H$ y $R_{12}=C_1$ -alquil
Compuesto 54 de datos experimentales I	$-CH_3$	$-(C_1-C_4)$ alquil
Compuesto 376 de la presente solicitud	$-C(=O)OMe$	$-C(=O)OR_9$ con $R_9=C_1$ -alquil
Compuesto 16 de datos experimentales I	$-OC(=O)OMe$	$-OC(=O)R_9$ con $R_9=C_1$ -alquil
Compuesto 9 de la presente solicitud	$-NH_2$	$-N(R_9)_2$ con $R_9=H$
Compuesto 13 de la presente solicitud	$-C(=O)Me$	$-C(=O)R_9$ con $R_9=C_1$ -alquil
Compuesto 118 de datos experimentales I	$-F$	-halo
Compuesto 11 de la presente solicitud	$-NH-SO_2-CH_3$	$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$ con $R_9=H$ y $R_{12}=C_1$ -alquil
Compuesto 385 de la presente solicitud	$-C_1$ -alquil- $C(=O)OC(CH_3)_3$	(C_1-C_6) alquil $COOR_9$
Compuesto 383 de la presente solicitud	$-NH-C(CH_3)_2-C(=O)OCH_3$	$-N(R_9)-(C_1-C_6)$ alquil- $COOR_9$ con $R_9= C_1$ -alquil
Compuesto 21 de la presente solicitud	$-NH-C(=O)OC(CH_3)_3$	$-N(R_9)-C(=O)OR_{12}$ con $R_9=H$ y $R_{12}=C(CH_3)_3$

Compuesto 380 de la presente solicitud	-imidazolilo	-imidazolilo
Compuesto 317 de la presente solicitud	-tetrazolilo	-tetrazolilo
Compuesto 384 de la presente solicitud	S(CH ₃)	SR ₉ con R ₉ =C ₁ -alquil
Compuesto 29 de la presente solicitud	-C(=O)NH ₂	-C(=O)N(T ₁)(T ₂), T ₁ , T ₂ =H
Compuesto 50 de la presente solicitud	-S(=O) ₂ Me	-S(=O) ₂ R ₉ con R ₉ =C ₁ -alquil
Compuesto 259 de la presente solicitud	=O	=O
Compuesto 259 de la presente solicitud	-OH	-OR ₉ con R ₉ =H

f) Definición de R₉

La siguiente tabla se proporciona soporte para las definiciones de los sustituyentes de R₉.

Número de referencia del compuesto	Significado de R ₁ en el compuesto referenciado	Definiciones soportadas de R ₁ en la reivindicación 1
Compuesto 152 de la presente solicitud	-H	-H
Compuesto 50 de la presente solicitud	-Me	-(C ₁ -C ₆)alquil
Compuesto 84 de datos experimentales	-heterociclo(de 6 miembros)	-heterociclo(de 5- a 6- miembros)
Compuesto 6 de la presente solicitud	-bencil(R ₄ =N(R ₉)X)	bencilo
Compuesto 48 de la presente solicitud	-fenil(R ₄ =N(R ₉)X)	fenilo
Compuesto 117 de la presente solicitud	-CF ₃	-C(halo) ₃
Compuesto 84 de datos experimentales I	-heterociclo(de 6 miembros)	-heterociclo(de 5- a 6- miembros)
Compuesto 85 de datos	-ciclopentil	-(C ₃ -C ₈)cicloalquil

experimentales I		
Compuesto 74 de datos experimentales I	-ciclohexil	-(C ₃ -C ₈)cicloalquil
Compuesto 81 de datos experimentales I	-CF ₃	-C(halo) ₃

Las nuevas reivindicaciones adjuntas se han limitado de acuerdo con el soporte indicado anteriormente por los datos experimentales.

En resumen, respetuosamente manifestamos que las nuevas reivindicaciones no cubren la misma materia que las reivindicaciones concedidas de la solicitud parental No. 10.035.578 y las reivindicaciones modificadas son totalmente compatibles con los datos experimentales proporcionados.

Con la anterior modificación realizada a la presente solicitud, mediante la cual se asegura que difiere de la materia protegida por la solicitud inicial y que igualmente no amplía la materia de la misma, se espera que el presente Despacho le realice el debido examen de patentabilidad, en consecuencia de cumplir con las normas anteriormente discutidas.

En adición a los argumentos presentados, se pone de presente que la materia de invención contenida en la presente solicitud divisional ha sido otorgada por otras oficinas de patentes del mundo, tal como la Oficina Rusa la cual concedió la solicitud No. RU2488585 (C2) y la Oficina Australiana la cual también concedió la solicitud No. AU2008291823 (B2) arriba mencionada.

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio de la patentabilidad de la materia de invención reivindicada en la presente solicitud divisional.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución N° 49932 del 26 de Agosto de 2013, en cuando resuelve rechazar la división de la solicitud de patente de invención N° 10.035.578 A, y en consecuencia que se acepte la misma y se le dé trámite.

VII. PRUEBAS

Solicito atentamente a ese Despacho se tengan como pruebas las siguientes:

7.1. Todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente de la referencia y que reposan en las oficinas del Despacho a su cargo.

VIII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son los siguientes:

PURDUE PHARMA L.P.

OneStamford Forum,
201 Tresser Boulevard,
Connecticut 06901-3431,
Stamford,
Estados Unidos de América

y

SHIONOGI & CO., LTD.

1-8 Doshomachi 3-chome,
Chou-ku,
Osaka 541-0045,
Osaka-shi,
Japón

IX. ANEXOS

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones
- Datos Experimentales I, II y III

X. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-18044-0841-005-0
SGD\SGD\ID-253084\WPC18044
No. M-2013-253084\SGD



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

PURDUE PHARMA L.P. AND SHIONOGI & CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

12

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia		Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio Carrera 4ª No. 72 –35		Ciudad Bogotá	
Dirección electrónica cavelier@cavelier.com	No. Fax 2 11 86 50	Número telefónico 3 47 36 11	
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general			

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.035.578 A

Aparece

Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

5. Anexos

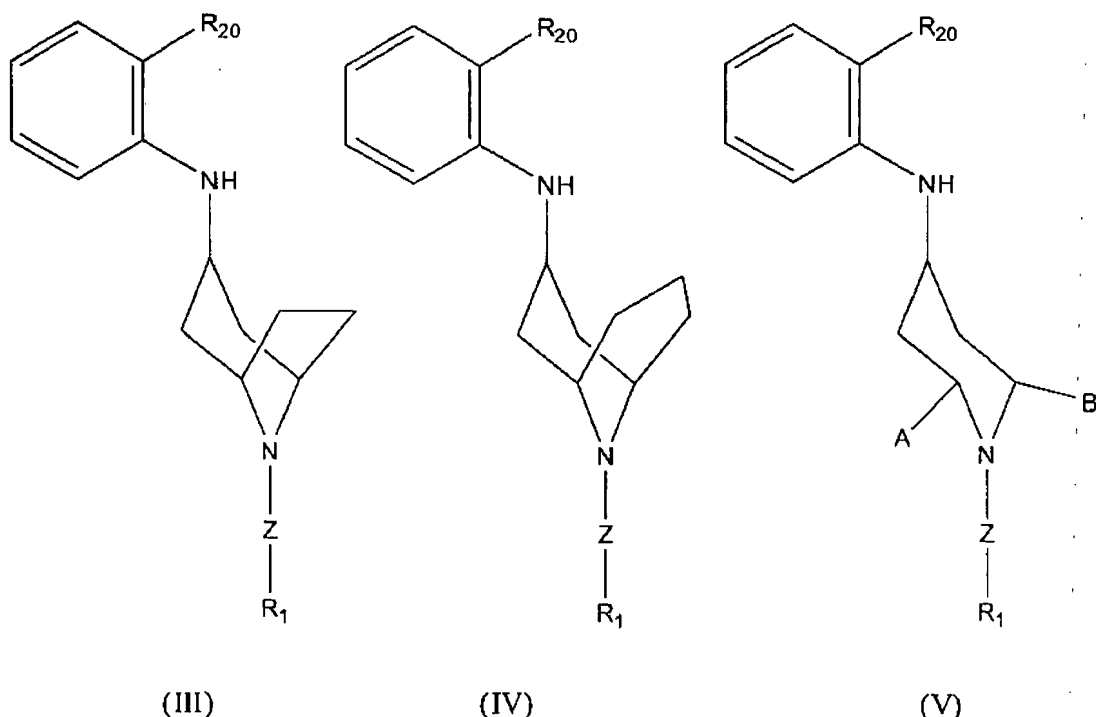
- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

v?

6. Firma		
Nombre y apellidos	Firma	
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>	
C.C. 3514561344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a las Fórmulas (III), (IV), o (V):



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo CARACTERIZADO porque

A y B de la Fórmula (V) son independientemente seleccionados de:

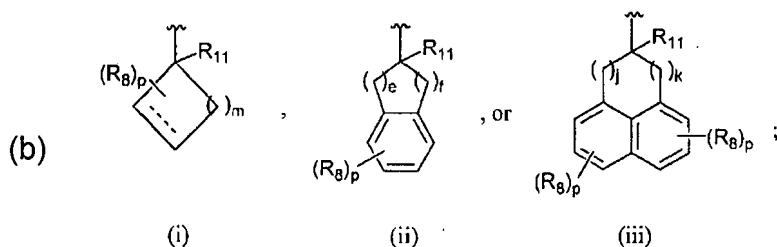
(a) -H

Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁]_h-, en donde h es 0 o 1; o -[alquenilo(C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por R₁];

R₁ se selecciona de

(a) -alquilo(C₁-C₁₀), en donde el -alquilo(C₁-C₁₀) se selecciona del grupo que consiste de -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo, -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, *terc*-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutil, 1,2-

dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2, 3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo, -alquenilo(C₂-C₁₀), -alquinilo(C₂-C₁₀), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalquenilo(C₅-C₁₀), bicicloalquenilo(C₇-C₁₄), -heterocilo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R₈ independientemente seleccionados; o



cada R₆ es independientemente seleccionado de -H;

cada R₈ es independientemente seleccionado de - alquilo(C₁-C₄), tetrazolilo, imidazolilo, furanilo, -alquilo(C₁-C₆)-COOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), =O, -halo, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-COOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

cada R₉ se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 5 a 6 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

si h es 0, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o

R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄), en donde el alquilo(C₁-C₄) se selecciona del grupo que consiste de -etilo, -n-propilo, y -n-butilo, -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, y *terc*-butil;

si h es 1, entonces R₁₁ se puede seleccionar de -H;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

R_{20} se selecciona de NO_2 o NH_2 ,

m es un número entero seleccionado de 3, 4, 6, 7, 8, o 9;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1;

cada T_1 , T_2 , y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados, o T_1 y T_2 pueden en conjunto formar un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye al átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 se encuentran unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, o N(R_6);

cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I,

en donde -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 ó 6-miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, en donde el heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno, y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona; y

en donde -heterociclo (de 3 a 7 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 7 miembros el cual es alguno saturado, no saturado no

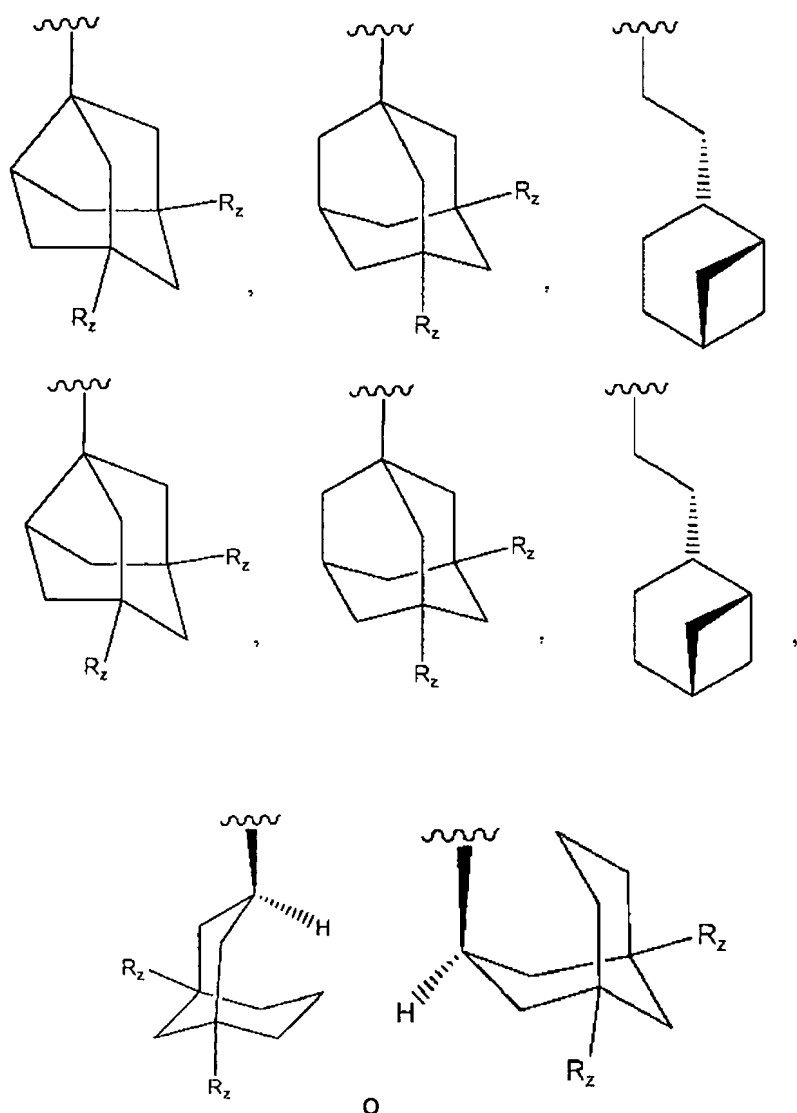
aromático, o aromático, en donde heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos y en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno, y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona; y

en donde -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) significa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, el cual es ya sea saturado, no saturado no aromático, o aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno, y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona; y

en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla recémica, isómero geométrico, y/o tautómero.

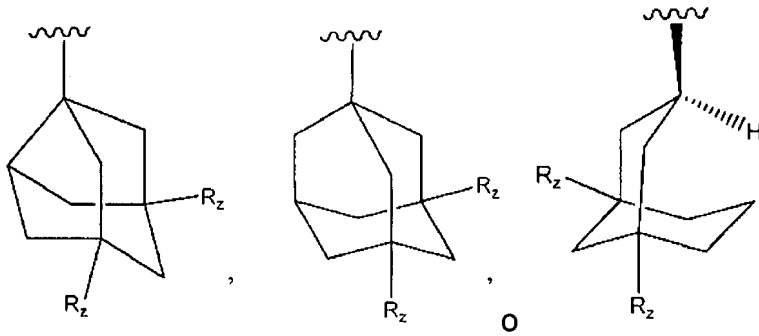
2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 es -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -biciclo alquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados y preferentemente R_1 es -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados.

3. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



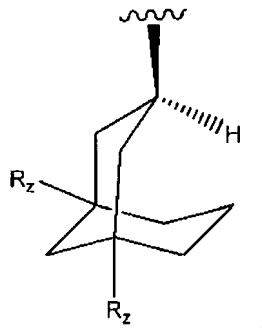
donde cada R_2 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1 - C_4), -OH, y -CN y preferentemente cada R_2 se selecciona independientemente de -H y - CH_3 .

4. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



donde cada R_z se selecciona independientemente de -H, $-(C_1-C_4)$ alquilo, -OH, y -CN y preferentemente cada R_z se selecciona independientemente de -H y $-CH_3$.

5. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, donde h es y R_1 es:

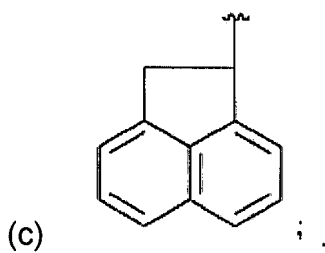


donde cada R_z es -H.

6. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO porque -Z- R_1 es seleccionado de:

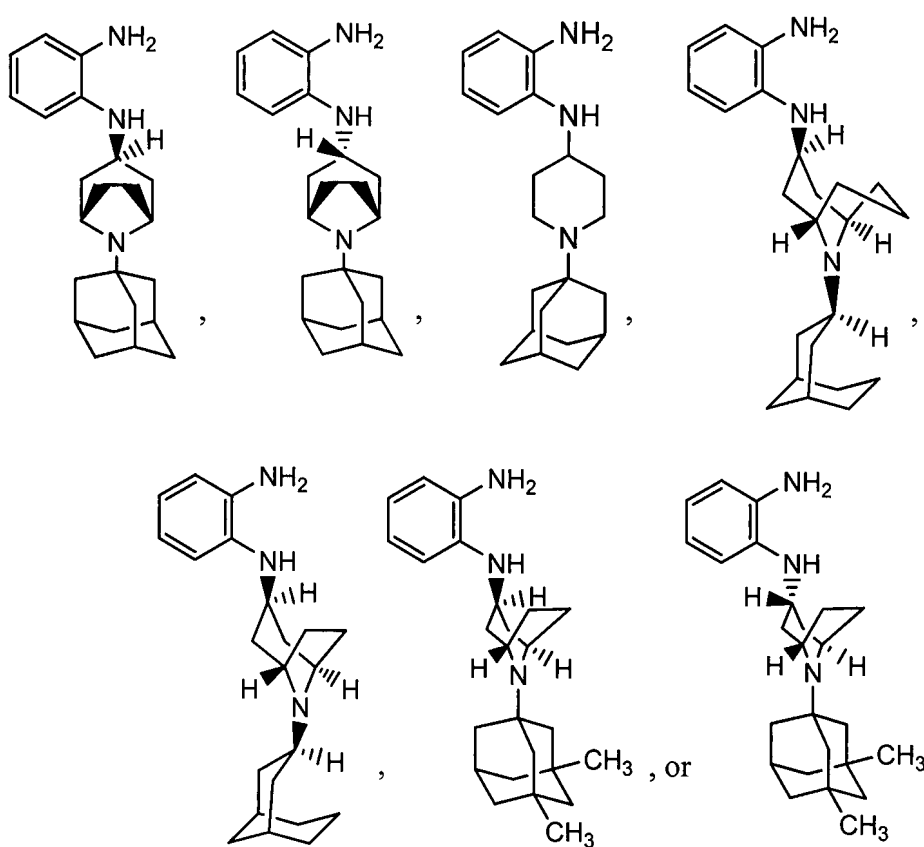
(a) ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, o ciclododecilo; o

(b) ciclohexenilo o cicloheptenilo; o



7. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6, CARACTERIZADO porque -Z-R₁ es cicloundecilo.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0099213

Bogotá D.C., Octubre 03 de 2013 - 08:59:25

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195891356	02/10/2013	12.750.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035578-A-00003-0000

Fecha: 2013-10-10 16:30:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 71

0010: 18044-841-005-0

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 3 de 2013 - 08:59:30



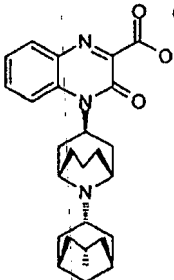
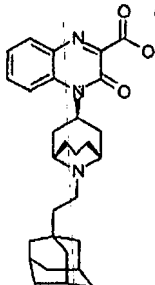
ORL1 Biodata Search Result

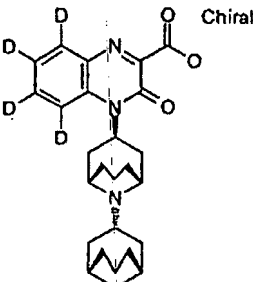
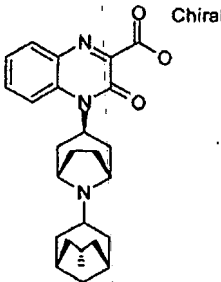
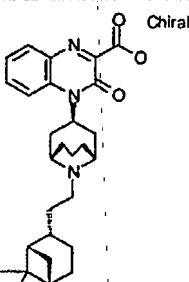
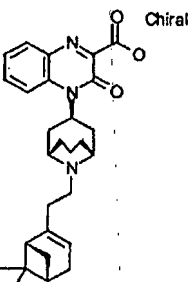
156 records are found.

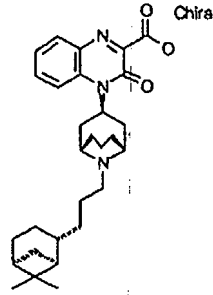
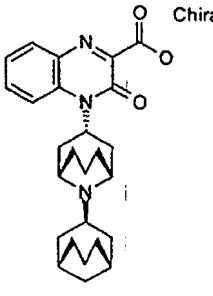
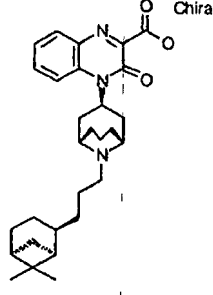
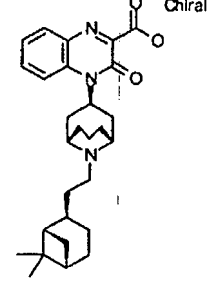
Search

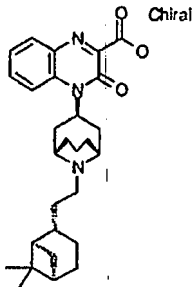
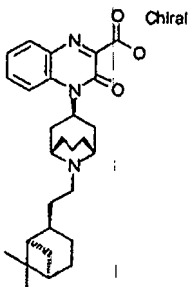
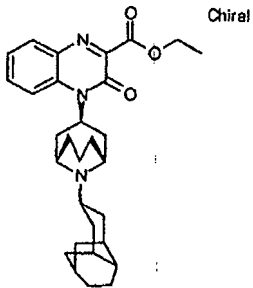
data for checked v numbers

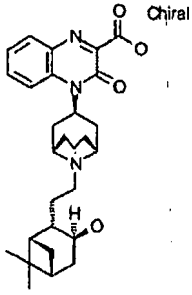
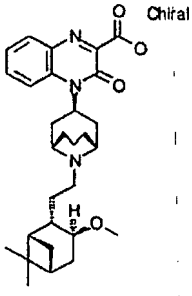
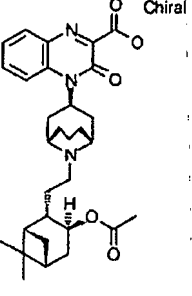
Submit

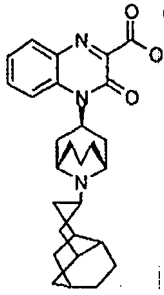
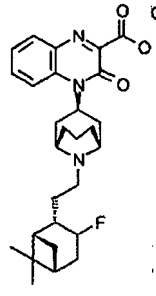
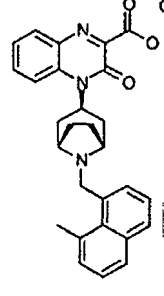
☐ V Number	ORL1 Biodata (nM, Emax:%) [mean ±SEM]					Mol. Structure
1 ☐	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	 Chiral
	ORL1	<u>1.08±.11</u>	<u>.55±.06</u>	47.5±3.48		
	Mu	<u>61.61±8.68</u>	<u>>20uM</u>	-1±0		
	Kappa	<u>75.44±7.77</u>	<u>>20uM</u>	1.33±.33		
	Delta	<u>690.54±57.19</u>	<u>3955.78±1811.97</u>	10±1.73		
2 ☐	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	 Chiral
	ORL1	<u>343.84±61.45</u>				
	Mu					
	Kappa					
	Delta					

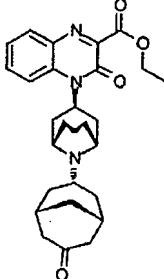
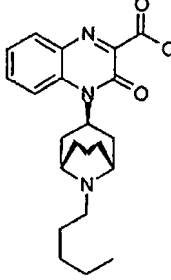
3 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>14.08±.46</u> <u>7.47±.82</u> 32.67±.67 Mu <u>569.62±61.74</u> <u>>20uM</u> Kappa <u>521.84±85.25</u> <u>>20uM</u> 1±0 Delta <u>8460.62±1160.06</u>	
4 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>1.46±.2</u> <u>3.53±.2</u> 50.33±1.76 Mu <u>109.09±5.76</u> <u>>20uM</u> -1±0 Kappa <u>491.27±72.63</u> <u>>20uM</u> Delta <u>2069.78±84.58</u>	
5 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>.61±.05</u> <u>5.71±.67</u> 91.67±2.91 Mu <u>442.2±116.45</u> <u>>20uM</u> Kappa <u>28.49±9.21</u> <u>>20uM</u> Delta <u>3424.62±837.21</u>	
6 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>25±1.13</u> <u>216.54±20.46</u> 88±6.87 Mu <u>998.32±51.13</u> <u>>20uM</u> Kappa <u>536.76±45.26</u> <u>>20uM</u> Delta <u>5026.76±669.85</u>	
7 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>56.51±7.78</u> <u>373.53±34.4</u> 110±11.14 Mu <u>559.05±46.3</u> <u>2309.86±217.72</u> 15.33±1.67 Kappa <u>1026.23±362.37</u> Delta <u>2185.37±206.94</u>	

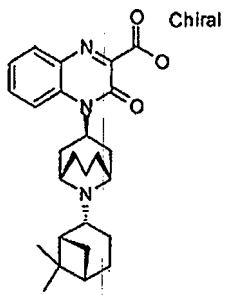
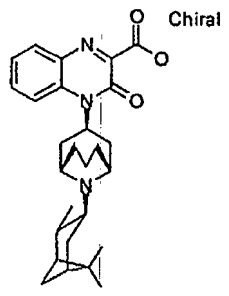
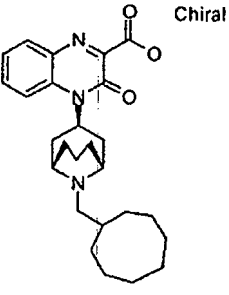
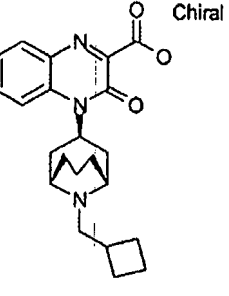
						
8 ☐	R ORL1 <u>>20uM</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
9 ☐	R ORL1 <u>110.95±28.8</u> Mu <u>357.64±31.43</u> Kappa <u>42.74±12.93</u> Delta <u>2270.25±525.24</u>	Ki	GTP EC50 <u>323.53±55.76</u> <u>>20uM</u> <u>>20uM</u>	GTP Emax 94.33±.33	cAMP EC50	
10 ☐	R ORL1 <u>3.83±.27</u> Mu <u>1053.58±107.49</u> Kappa <u>83.39±16.92</u> Delta <u>>20uM</u>	Ki	GTP EC50 <u>31.12±2.49</u> <u>>20uM</u>	GTP Emax 83.33±2.67	cAMP EC50	
M ☐	R ORL1 <u>94.34±2.59</u> Mu <u>4063.54±722.53</u> Kappa <u>31.07±1.17</u> Delta <u>9723.93±1980.72</u>	Ki	GTP EC50 <u>379.64±34.08</u> <u>>20uM</u>	GTP Emax 65.67±5.17	cAMP EC50	

						
					50	
12 ☐	R ORL1 <u>73.56±10.74</u> Mu <u>1985.28±411.85</u> Kappa <u>42.76±10.04</u> Delta <u>7226.7±2231.21</u>	Ki GTP EC50 <u>153.8±6.3</u> GTP Emax 42±2.65 cAMP EC50 >20uM				
13 ☐	R ORL1 <u>24.21±3.91</u> Mu Kappa Delta	Ki GTP EC50 <u>>20uM</u> GTP Emax -.5±.5 cAMP EC50				
14 ☐	R ORL1 <u>1209.84±245.16</u> Mu Kappa Delta	Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50				

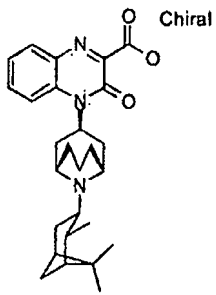
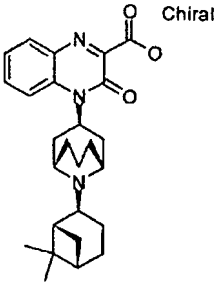
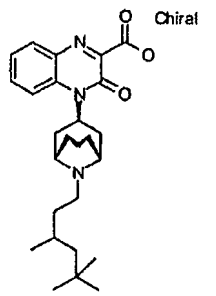
		
15 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>2756.04±342.55</u> Mu Kappa Delta	
☐		
16 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>1159.59±190.7</u> Mu Kappa Delta	
17 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>52.23±6.31</u> <u>100.7±23.9</u> 11.67±.67 Mu Kappa Delta	

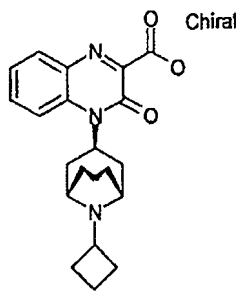
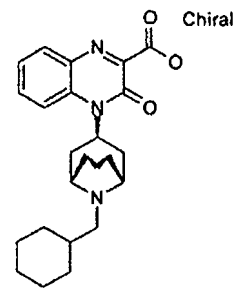
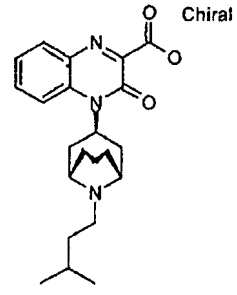
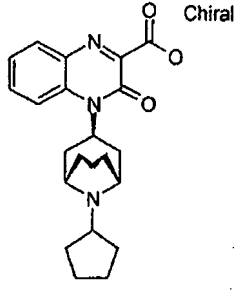
		
18 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>14.57±2.51</u> Mu <u>3455.99±766.73</u> Kappa <u>109.77±25.46</u> Delta <u>>20uM</u> <u>89.02±9.72</u> 120±2.65 >20uM	
☐		
19 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>402.76±33.82</u> Mu Kappa <u>11626.25</u> Delta	
☐		

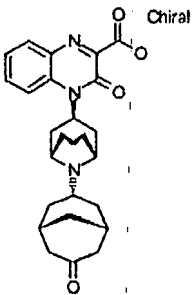
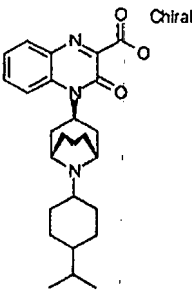
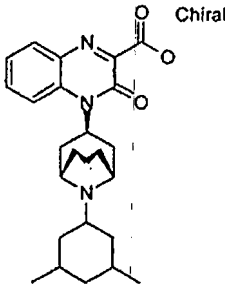
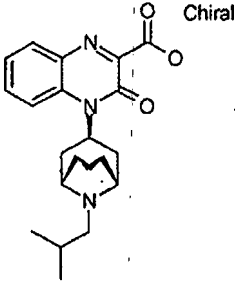
☐		
20 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>21.53±1.1</u> <u>45.4±11.44</u> 37±1.15 Mu <u>9760.01±1031.38</u> Kappa <u>343.29±32.04</u> Delta <u>>20uM</u>	 Chiral
21 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>357.85±11.03</u> Mu Kappa Delta	 Chiral
22 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>2819.77±834</u> Mu Kappa Delta	

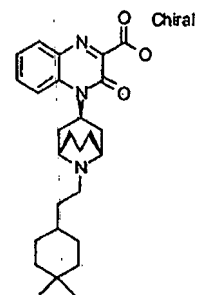
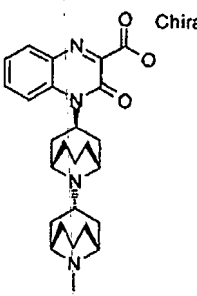
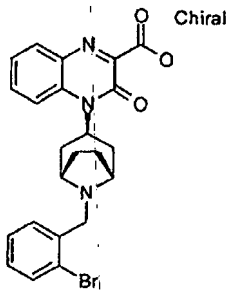
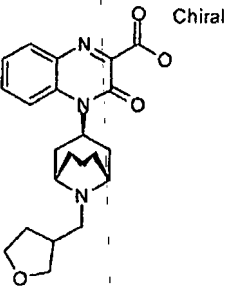
					
23 ☐	R ORL1 <u>14.89±2.59</u> Mu <u>228.08±40.57</u> Kappa <u>271.86±15.72</u> Delta <u>4720.02±614.14</u>	Ki GTP EC50 <u>60.04±8.37</u> GTP Emax 56.33±1.2 cAMP EC50 >20uM >20uM			
24 ☐	R ORL1 <u>264.1±33.98</u> Mu Kappa Delta	Ki GTP EC50 <u>>20uM</u> GTP Emax -33±.67 cAMP EC50			
25 ☐	R ORL1 <u>1515.8±147.95</u> Mu Kappa Delta	Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50			
26 ☐	R ORL1 <u>60.55±7.27</u> Mu Kappa Delta	Ki GTP EC50 <u>62.47±8.66</u> GTP Emax 23.33±3.48 cAMP EC50			

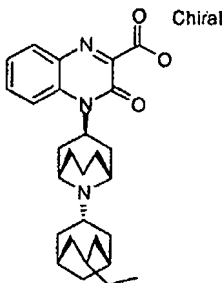
37

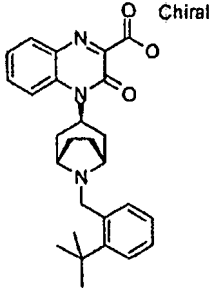
					
27 ☐	R ORL1 <u>54.44±12.8</u> Mu <u>2070.27±81.97</u> Kappa <u>892.05±54.4</u> Delta <u>≥20uM</u>	Ki GTP EC50 <u>266.97±47.83</u> >20uM	GTP Emax 92.33±4.18	cAMP EC50	
☐					
28 ☐	R ORL1 <u>142.07±30.4</u> Mu <u>6401.98±108.7</u> Kappa <u>1191.7±434.31</u> Delta <u>≥20uM</u>	Ki GTP EC50 <u>762.95±7.57</u>	GTP Emax 69.33±4.98	cAMP EC50	
29 ☐	R ORL1 <u>593.5±68.5</u> Mu Kappa Delta	Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50			

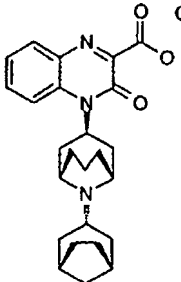
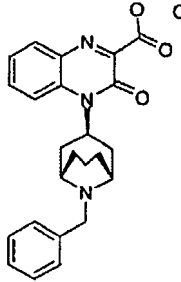
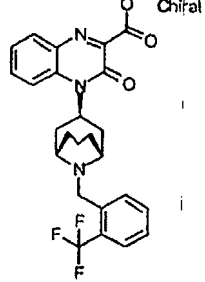
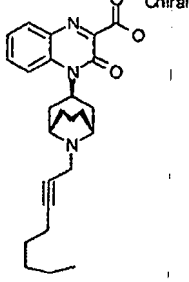
		
30 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>3186.14±201.62</u> Mu Kappa Delta	
31 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>1490.27±418.16</u> Mu Kappa Delta	
32 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>236.85±53.81</u> <u>1350.62±212.45</u> 107.67±7.75 Mu <u>>20uM</u> Kappa <u>1560.79±94.06</u> Delta <u>>20uM</u>	
33 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>21.7±1.81</u> <u>103.67±17.68</u> 90.67±9.26 Mu <u>3560.44±426.37</u> Kappa <u>10977.67±1403.44</u> Delta <u>>20uM</u>	

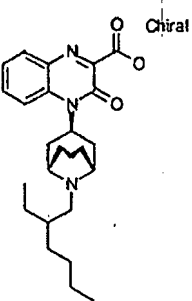
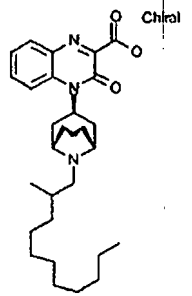
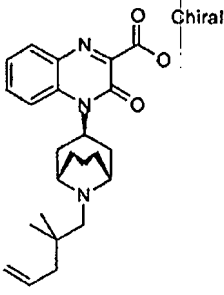
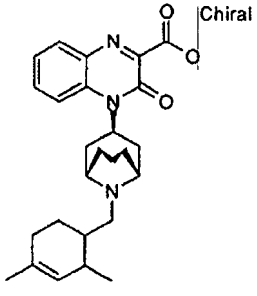
		
34 ☐	R ORL1 <u>438.84±86.76</u> Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	
35 ☐	R ORL1 <u>319.03±57.09</u> Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	
36 ☐	R ORL1 <u>3141.78±133.43</u> Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	
37 ☐	R ORL1 <u>2029.26±225.86</u> Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	

		
38 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>6345.54±1094.07</u> Mu Kappa Delta	
39 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>27.29±1.26</u> <u>124.82±21.32</u> 38.25±4.52 Mu <u>335.69±15.31</u> <u>225.75±28.29</u> 67.33±7.22 Kappa <u>31.33±.41</u> <u>273.36±41.22</u> 86.33±2.33 Delta <u>1626.55±446.02</u>	
40 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>10863.77±691.01</u> Mu Kappa Delta	
☐		

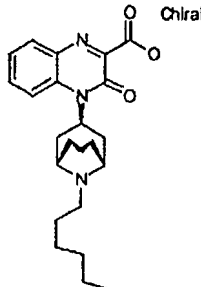
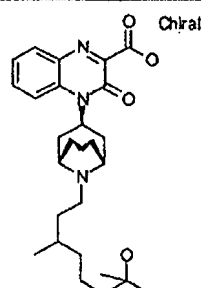
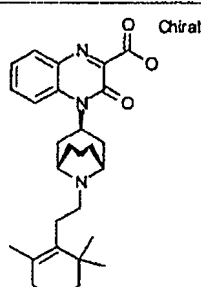
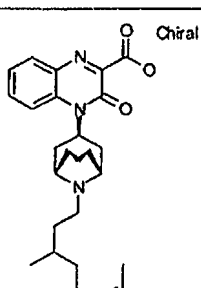
☐																											
☐																											
41 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>1.08±.11</u></td><td><u>2.93±.46</u></td><td>72.75±6.8</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td><u>83.79±10</u></td><td><u>>20uM</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>282.92±69.52</u></td><td><u>>20uM</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td><u>931.47±100.85</u></td><td><u>>20uM</u></td><td>1±0</td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>1.08±.11</u>	<u>2.93±.46</u>	72.75±6.8		Mu	<u>83.79±10</u>	<u>>20uM</u>			Kappa	<u>282.92±69.52</u>	<u>>20uM</u>			Delta	<u>931.47±100.85</u>	<u>>20uM</u>	1±0		
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>1.08±.11</u>	<u>2.93±.46</u>	72.75±6.8																								
Mu	<u>83.79±10</u>	<u>>20uM</u>																									
Kappa	<u>282.92±69.52</u>	<u>>20uM</u>																									
Delta	<u>931.47±100.85</u>	<u>>20uM</u>	1±0																								
42 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>970.71±100.21</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>12247.32</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>970.71±100.21</u>				Mu					Kappa	<u>12247.32</u>				Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>970.71±100.21</u>																										
Mu																											
Kappa	<u>12247.32</u>																										
Delta																											

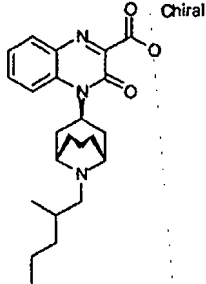
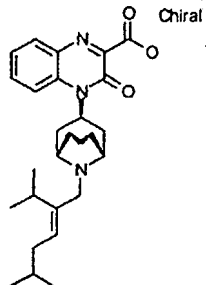
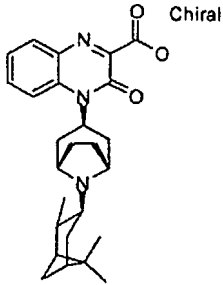
		
☐		
☐		
☐		
43 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>17.91±.99</u> <u>32.68±5.95</u> 34.67±4.1 <u>Mu 11478.46±4226.02</u> Kappa <u>9021.94±1759.2</u> Delta <u>>20uM</u>	

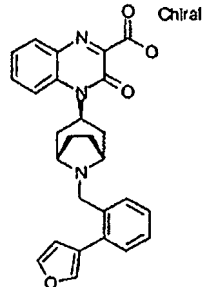
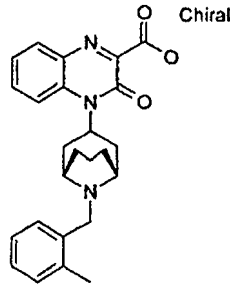
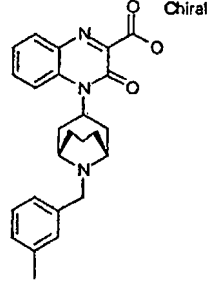
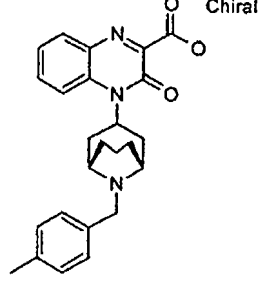
		
44 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>291.99±16.06</u> Mu Kappa <u>7.58±1.08</u> Delta <u>95.78±12.51</u> 90.67±5.46	
45 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>574.8±169.02</u> Mu Kappa <u>1600.44±72.61</u> Delta	
46 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>480.47±68.55</u> Mu Kappa Delta	
47 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>484.56±114.7</u> Mu Kappa Delta	

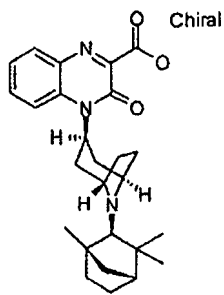
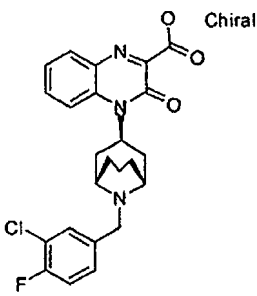
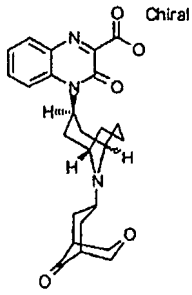
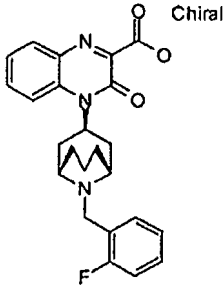
		
48 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>4378.58±715.75</u> Mu Kappa Delta	
49 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>381.22±33.02</u> Mu Kappa Delta	
50 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>185.17±13.48</u> Mu <u>3449.04±277.97</u> Kappa <u>3405.43±814.73</u> Delta <u>>20uM</u>	
51 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>90.53±6.23</u> Mu <u>3495.19±231.36</u> Kappa <u>850.55±35.68</u> Delta <u>18210.78±4414.26</u>	

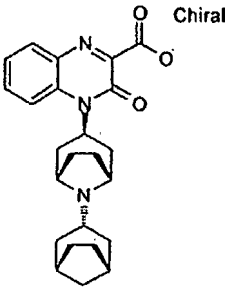
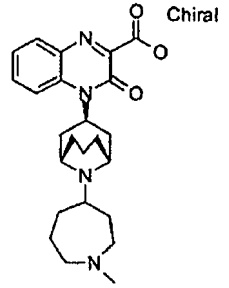
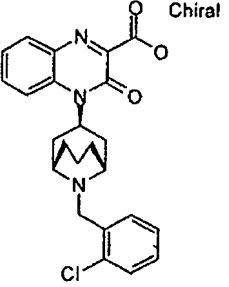
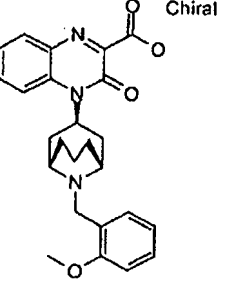
45

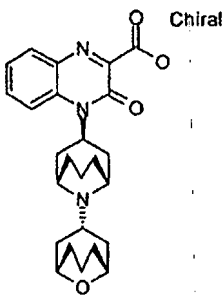
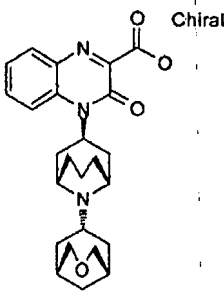
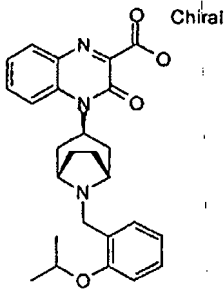
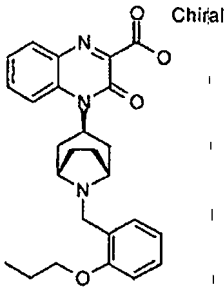
						
52 ☐	R ORL1 <u>>20uM</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
53 ☐	R ORL1 <u>3683.04±1135.1</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
54 ☐	R ORL1 <u>336.15±45.59</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
55 ☐	R ORL1 <u>38.41±5.59</u> Mu <u>4110.35±733.09</u> Kappa <u>1762.7±157.22</u> Delta <u>>20uM</u>	Ki	GTP EC50 <u>716.18±61.82</u>	GTP Emax 98.33±8.35	cAMP EC50	

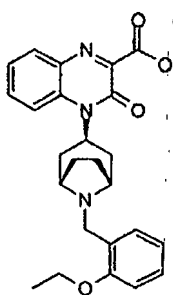
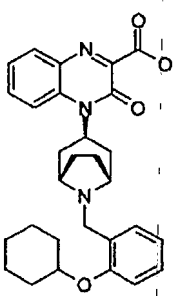
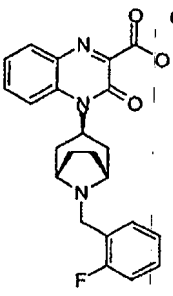
		
☐		
56 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>641.97±49.41</u> Mu Kappa Delta	
57 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>338.55±117.48</u> Mu <u>455.32±61.14</u> Kappa <u>1017.46±155.16</u> Delta <u>3694.31±572.7</u>	
☐		

						
58 ☐	R ORL1 <u>120.52±22.07</u> Mu <u>1919.34±277.49</u> Kappa <u>95.71±3.18</u> Delta <u>7987.15±1404.45</u>	Ki	GTP EC50 <u>373.44±27.8</u>	GTP Emax 95.5±5.14	cAMP EC50 <u>1145.15±104.1</u> 92.33±9.21	
59 ☐	R ORL1 <u>225.37±15.88</u> Mu <u>658.07±49.07</u> Kappa <u>199.27±20.73</u> Delta <u>12918.17±3271.63</u>	Ki	GTP EC50 <u>417.7±61.64</u> <u>>20uM</u>	GTP Emax 71.33±1.86	cAMP EC50 <u>1375.41±100.67</u> 66.33±5.61	
60 ☐	R ORL1 <u>217.67±23.7</u> Mu <u>2755.04±1013.44</u> Kappa <u>619.87±62.07</u> Delta <u>12023.22±2527.27</u>	Ki	GTP EC50 <u>1256.06±258.3</u>	GTP Emax 113.25±4.71	cAMP EC50 <u>4810.52±1482.83</u> 27.25±3.22	
61 ☐	R ORL1 <u>676.89±140.72</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	

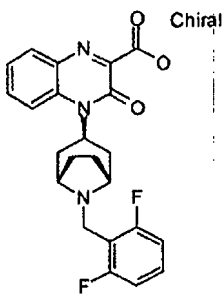
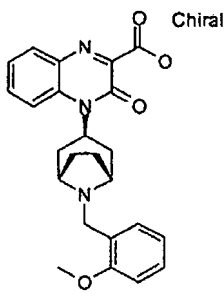
					
62 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>292.25±10.04</u> Mu Kappa <u>898.89±225.25</u> <u>3187.47±685.56</u> 59±1.15 Delta				
63 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>1674.19±104.52</u> Mu Kappa Delta				
64 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>39.15±1.37</u> <u>613.28±204.8</u> 138±11.29 Mu <u>908.18±116.24</u> <u>431.57±52.61</u> 28.33±4.26 Kappa <u>94.24±4.64</u> <u>82.49±21.79</u> 102.33±1.76 Delta <u>4209.89±1785.49</u>				
65 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>60.24±6.68</u> <u>699.19±34.82</u> 55±10.02 Mu >20uM Kappa <u>5937.87±993.54</u> Delta >20uM				

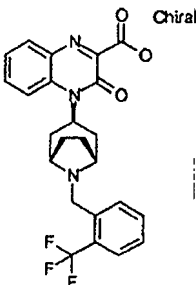
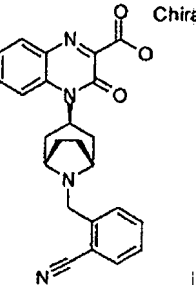
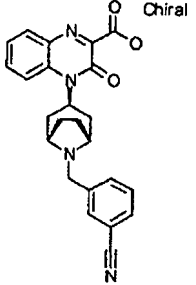
						
66 ☐	R ORL1 <u>905.71±62.99</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
67 ☐	R ORL1 <u>15.58±2.61</u> Mu <u>290.77±59.46</u> Kappa <u>29.04±4.54</u> Delta <u>723.33±172.12</u>	Ki	GTP EC50 <u>89.07±6.13</u> <u>866.17±39.12</u> <u>463.77±105.72</u> <u>137.8±64.08</u>	GTP Emax 107.67±5.17 90.33±1.76 107.33±7.17 110±10.97	cAMP EC50	
68 ☐	R ORL1 <u>28.17±2.17</u> Mu <u>214.76±18.47</u> Kappa <u>106.88±1.72</u> Delta <u>986.03±339.51</u>	Ki	GTP EC50 <u>191.95±18</u> <u>718.13±67.83</u> <u>523.76±83.78</u> <u>66.83±18.48</u>	GTP Emax 99.67±4.84 65±.58 83.33±10.48 98±15.31	cAMP EC50	
69 ☐	R ORL1 <u>26.83±5.96</u> Mu <u>>20uM</u> Kappa <u>4140.02±708.27</u> Delta <u>>20uM</u>	Ki	GTP EC50 <u>133.65±21.78</u>	GTP Emax 93.25±3.04	cAMP EC50	

					
70 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>30.75±4.32</u> <u>257.97±13.74</u> 76.75±2.25 Mu <u>1530.39±38.44</u> Kappa <u>3626.39±709.47</u> Delta <u>>20uM</u>				
71 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>166.83±21.34</u> <u>900.85±106.8</u> 116±5.51 Mu <u>450.19±56.58</u> Kappa <u>1084.14±41.8</u> Delta <u>>20uM</u>				
72 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>151.57±15.3</u> <u>1144.34±97.79</u> 126±6.11 Mu <u>281.06±40.21</u> >20uM Kappa <u>240.11±40.24</u> <u>817.31±198.24</u> 50±3.21 Delta <u>>20uM</u>				
73 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>138.08±12.63</u> <u>636.54±106.44</u> 99.67±13.97 Mu <u>363.45±88.5</u> <u>745.09±82.94</u> 25.5±2.25 Kappa <u>236.82±16.58</u> <u>759.78±71.96</u> 37.67±3.18 Delta <u>3187.05±1174.42</u>				

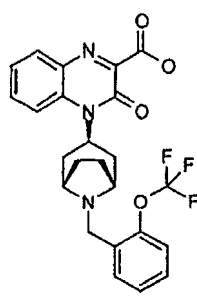
		 Chiral																									
74 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>366.69±25.73</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>1288.03±74.04</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>366.69±25.73</u>				Mu					Kappa	<u>1288.03±74.04</u>				Delta					 Chiral
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>366.69±25.73</u>																										
Mu																											
Kappa	<u>1288.03±74.04</u>																										
Delta																											
75 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>88.99±10.61</u></td><td><u>510.28±174.14</u></td><td>108±5.2</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>8.54±2.03</u></td><td><u>92.08±13.78</u></td><td>107.33±6.36</td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>88.99±10.61</u>	<u>510.28±174.14</u>	108±5.2		Mu					Kappa	<u>8.54±2.03</u>	<u>92.08±13.78</u>	107.33±6.36		Delta					 Chiral
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>88.99±10.61</u>	<u>510.28±174.14</u>	108±5.2																								
Mu																											
Kappa	<u>8.54±2.03</u>	<u>92.08±13.78</u>	107.33±6.36																								
Delta																											
☐																											
76 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>134.64±10.44</u></td><td><u>860.22±216.79</u></td><td>106.67±5.49</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>98.81±18.43</u></td><td><u>564.33±22.49</u></td><td>101±6.08</td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>134.64±10.44</u>	<u>860.22±216.79</u>	106.67±5.49		Mu					Kappa	<u>98.81±18.43</u>	<u>564.33±22.49</u>	101±6.08		Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>134.64±10.44</u>	<u>860.22±216.79</u>	106.67±5.49																								
Mu																											
Kappa	<u>98.81±18.43</u>	<u>564.33±22.49</u>	101±6.08																								
Delta																											

52

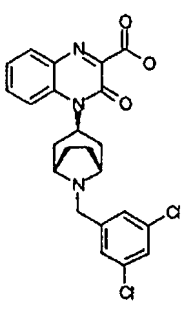
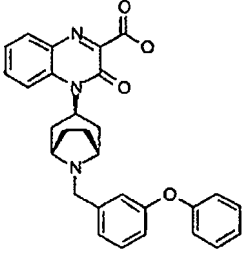
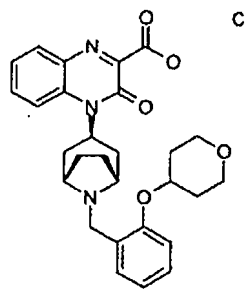
																											
77 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>50.52±5.14</u></td><td><u>222.54±30.01</u></td><td>90.33±1.67</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>285.63±80.3</u></td><td><u>881.17±134.83</u></td><td>57.67±5.24</td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>50.52±5.14</u>	<u>222.54±30.01</u>	90.33±1.67		Mu					Kappa	<u>285.63±80.3</u>	<u>881.17±134.83</u>	57.67±5.24		Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>50.52±5.14</u>	<u>222.54±30.01</u>	90.33±1.67																								
Mu																											
Kappa	<u>285.63±80.3</u>	<u>881.17±134.83</u>	57.67±5.24																								
Delta																											
☐																											
☐																											
☐																											

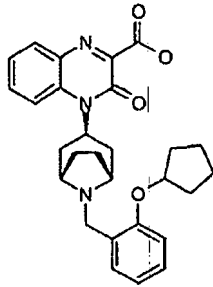
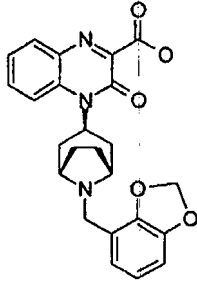
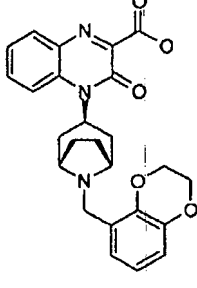
78 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>188.18±16.04</u> <u>748.73±192</u> 68.67±4.91 Mu Kappa <u>2885.73±892.17</u> Delta	 Chiral
79 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>154.19±18.57</u> <u>663.18±177.65</u> 74.67±2.73 Mu Kappa <u>307.84±60.22</u> <u>1057.93±162.82</u> 90.33±4.26 Delta	 Chiral
80 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>6469.79±478.23</u> Mu Kappa <u>7637.26±643.68</u> Delta	 Chiral
☐		

54

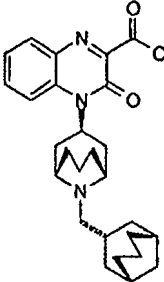
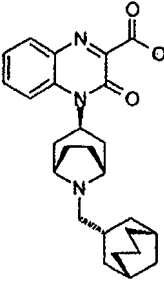
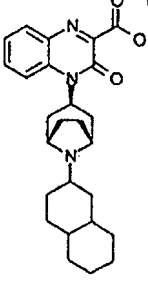
☐		
81 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>109.92±15.24</u> <u>1151.91±231.23</u> 49.33±3.93 Mu Kappa Delta <u>541.08±139.02</u> <u>1453.21±173.99</u> 57.67±5.36	Chiral 
☐		
82 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>675.28±70.85</u> Mu Kappa Delta <u>909.88±83.49</u> <u>2681.92±274.23</u> 70.67±4.06	

55

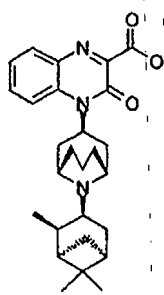
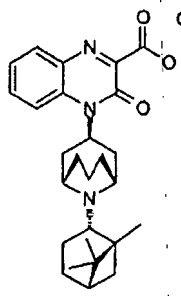
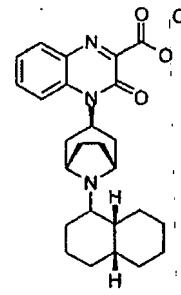
					 Chiral
☐					
83 ☐	R ORL1 <u>6283.3±823.48</u> Mu Kappa <u>3422.09±1301.55</u> Delta	Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50			 Chiral
84 ☐	R ORL1 <u>2117.47±881.46</u> Mu Kappa <u>4354.33±603.14</u> Delta	Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50			 Chiral
85 ☐	R ORL1 <u>111.54±15.57</u> Mu Kappa <u>1567.06±55.5</u> Delta	Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	<u>2715.29±150.04</u> 103.33±4.67		

		 Chiral
86 ☐	R ORL1 <u>121.8±28.99</u> Mu Kappa <u>317.57±94.29</u> Delta Ki GTP EC50 <u>808.15±105.38</u> GTP Emax <u>58.67±2.96</u> cAMP EC50	 Chiral
☐		
87 ☐	R ORL1 <u>90.41±22.52</u> Mu Kappa <u>716.1±139.52</u> Delta Ki GTP EC50 <u>1081.39±282.18</u> GTP Emax <u>47.33±2.91</u> cAMP EC50	 Chiral
88 ☐ -	R ORL1 <u>578.64±84.16</u> Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	

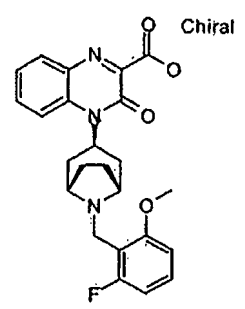
5x

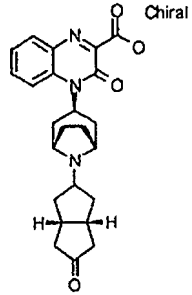
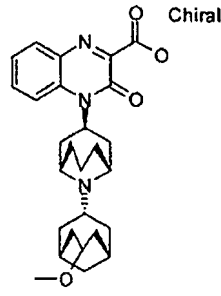
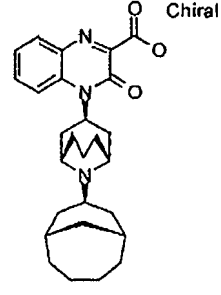
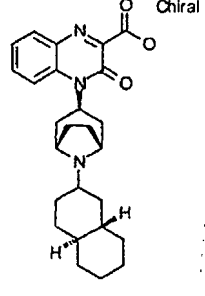
						 Chiral
89 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>237.75±22.88</u> <u>>20uM</u> Mu Kappa Delta					 Chiral
☐						
90 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>43.02±2.33</u> <u>540.15±119.75</u> 34.33±.88 Mu Kappa Delta					 Chiral
☐						

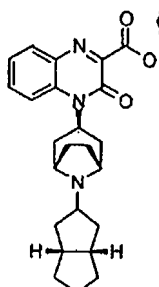
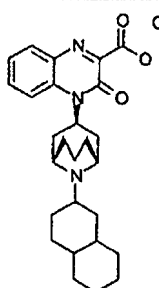
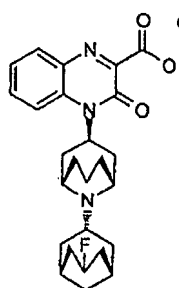
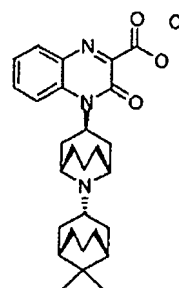
58

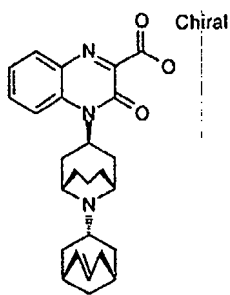
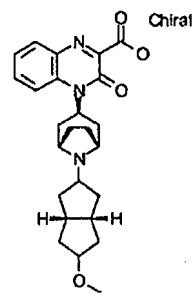
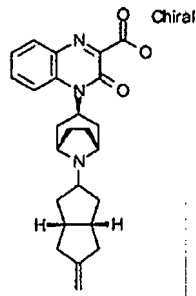
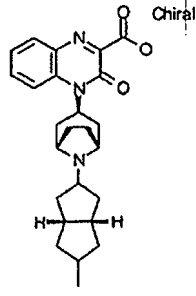
91 ☐	R ORL1 <u>791.75±62.04</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
92 ☐	R ORL1 <u>208.3±20.5</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50 <u>3045.39±697.25</u>	GTP Emax 93±4.36	cAMP EC50	
93 ☐	R ORL1 <u>1353.32±133.38</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	
94 ☐	R ORL1 <u>204.44±15.75</u> Mu Kappa <u>13±2.78</u> Delta	Ki	GTP EC50 <u>1523.4±117.01</u>	GTP Emax 83±4.04	cAMP EC50	

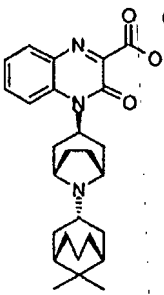
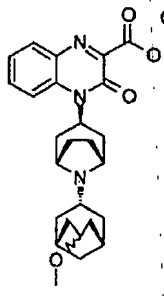
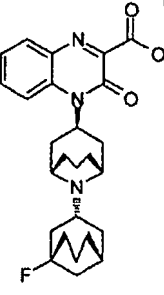
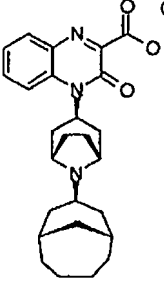
59

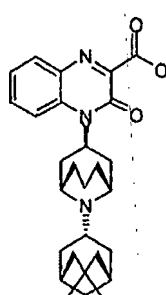
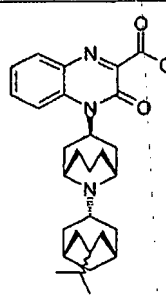
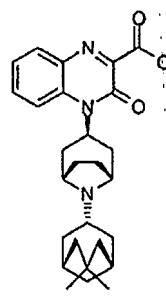
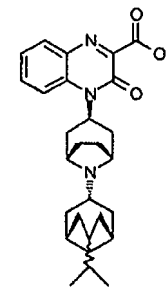
		
☐		
☐		
☐		
95 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>>20uM</u> Mu Kappa Delta	

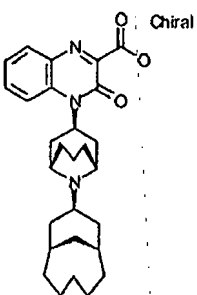
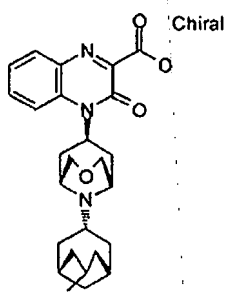
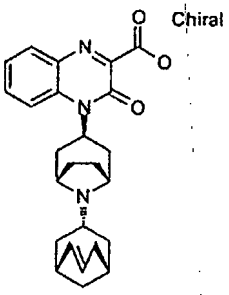
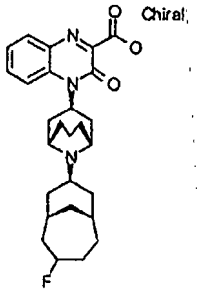
					
96 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>.89±.07</u> <u>17.32±1.6</u> 122.67±8.65 Mu Kappa Delta				
97 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>.92±.06</u> <u>1.18±.1</u> 52.67±5.36 Mu <u>107.61±19.28</u> <u>164.29±43.33</u> 15.67±2.33 Kappa <u>122.31±11.91</u> <u>>20uM</u> Delta <u>1380.33±83.14</u>				
98 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>63.78±10.68</u> <u>84.88±11.25</u> 19±1.73 Mu Kappa Delta				
99 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>489.57±27.57</u> Mu Kappa Delta				

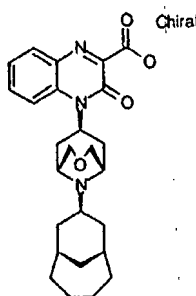
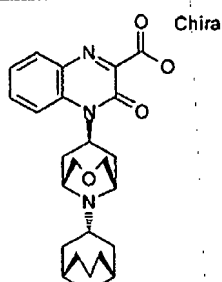
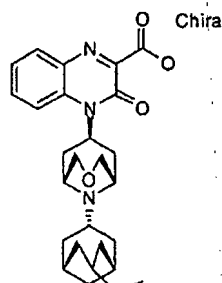
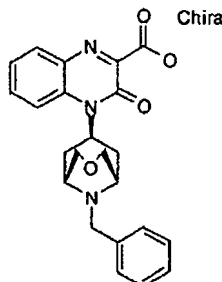
							
100	☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>38.52±8</u>	GTP EC50 <u>>20uM</u>	GTP Emax -3±2	cAMP EC50	
101	☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>8.46±.83</u>	GTP EC50 <u>20.81±1.21</u>	GTP Emax 21±2.52	cAMP EC50	
102	☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>2.23±.19</u>	GTP EC50 <u>55.89±16.34</u>	GTP Emax 16.75±3.9	cAMP EC50	
103	☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>1.47±.17</u> <u>667.05±109.36</u> <u>418.64±18.64</u> <u>11036.18</u>	GTP EC50 <u>7.32±1.3</u> <u>269.42±43.85</u> <u>>20uM</u>	GTP Emax 30.33±6.44 16.33±.88	cAMP EC50	

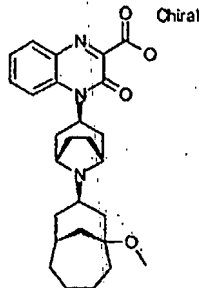
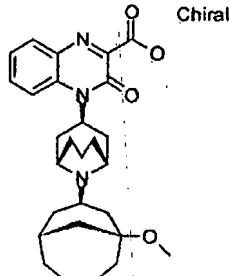
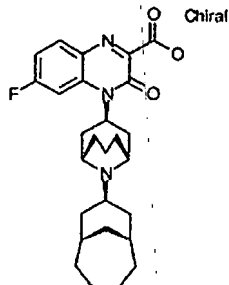
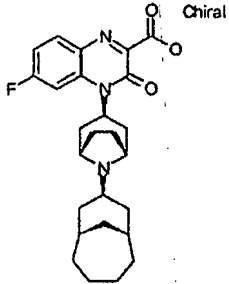
																											
104 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>137.52±9.53</u></td><td><u>2356.1±181.5</u></td><td>111.33±4.81</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>137.52±9.53</u>	<u>2356.1±181.5</u>	111.33±4.81		Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>137.52±9.53</u>	<u>2356.1±181.5</u>	111.33±4.81																								
Mu																											
Kappa																											
Delta																											
105 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>38.89±.63</u></td><td><u>461.38±31.72</u></td><td>100.33±2.33</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>38.89±.63</u>	<u>461.38±31.72</u>	100.33±2.33		Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>38.89±.63</u>	<u>461.38±31.72</u>	100.33±2.33																								
Mu																											
Kappa																											
Delta																											
106 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>102.82±5.08</u></td><td><u>979.64±232.74</u></td><td>75±2.08</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>102.82±5.08</u>	<u>979.64±232.74</u>	75±2.08		Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>102.82±5.08</u>	<u>979.64±232.74</u>	75±2.08																								
Mu																											
Kappa																											
Delta																											
107 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>2.74±.1</u></td><td><u>10.54±.55</u></td><td>19.5±3.86</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>2.74±.1</u>	<u>10.54±.55</u>	19.5±3.86		Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>2.74±.1</u>	<u>10.54±.55</u>	19.5±3.86																								
Mu																											
Kappa																											
Delta																											

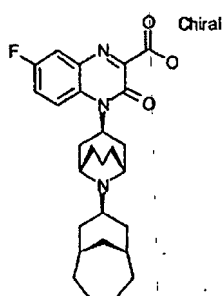
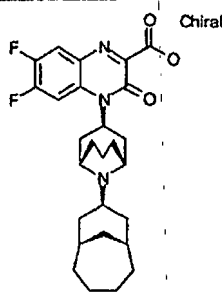
							Chiral
108 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>22.51±1</u>	GTP EC50 <u>282.75±33.07</u>	GTP Emax 120.33±4.63	cAMP EC50		Chiral
109 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>3.96±.41</u>	GTP EC50 <u>69.37±13.77</u>	GTP Emax 95.33±4.1	cAMP EC50		Chiral
110 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>.75±.07</u>	GTP EC50 <u>2.06±.43</u>	GTP Emax 100±5	cAMP EC50		Chiral
111 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki <u>.55±.17</u>	GTP EC50 <u>1.5±.25</u>	GTP Emax 77±2	cAMP EC50		

																											
112 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>1.61±.28</u></td><td><u>10.26±1.75</u></td><td>52±1.15</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td><u>91.6±6.43</u></td><td><u>174.89±40.85</u></td><td>26.67±3.84</td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>764.06±133.68</u></td><td><u>>20uM</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td><u>4487.1±542.13</u></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>1.61±.28</u>	<u>10.26±1.75</u>	52±1.15		Mu	<u>91.6±6.43</u>	<u>174.89±40.85</u>	26.67±3.84		Kappa	<u>764.06±133.68</u>	<u>>20uM</u>			Delta	<u>4487.1±542.13</u>				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>1.61±.28</u>	<u>10.26±1.75</u>	52±1.15																								
Mu	<u>91.6±6.43</u>	<u>174.89±40.85</u>	26.67±3.84																								
Kappa	<u>764.06±133.68</u>	<u>>20uM</u>																									
Delta	<u>4487.1±542.13</u>																										
113 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>2.13±.35</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>2.13±.35</u>				Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>2.13±.35</u>																										
Mu																											
Kappa																											
Delta																											
114 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>12.14±1.8</u></td><td><u>98.92±12.58</u></td><td>49.33±.88</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td><u>502.55±76.47</u></td><td><u>>20uM</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>5614.22±802.5</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td><u>1078.12±186.77</u></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>12.14±1.8</u>	<u>98.92±12.58</u>	49.33±.88		Mu	<u>502.55±76.47</u>	<u>>20uM</u>			Kappa	<u>5614.22±802.5</u>				Delta	<u>1078.12±186.77</u>				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>12.14±1.8</u>	<u>98.92±12.58</u>	49.33±.88																								
Mu	<u>502.55±76.47</u>	<u>>20uM</u>																									
Kappa	<u>5614.22±802.5</u>																										
Delta	<u>1078.12±186.77</u>																										
115 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>1.81±.12</u></td><td><u>2.19±.07</u></td><td>53.33±3.76</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td><u>900.32±229.16</u></td><td><u>>20uM</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td><u>345.37±40.06</u></td><td><u>>20uM</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td><u>12757.45</u></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>1.81±.12</u>	<u>2.19±.07</u>	53.33±3.76		Mu	<u>900.32±229.16</u>	<u>>20uM</u>			Kappa	<u>345.37±40.06</u>	<u>>20uM</u>			Delta	<u>12757.45</u>				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>1.81±.12</u>	<u>2.19±.07</u>	53.33±3.76																								
Mu	<u>900.32±229.16</u>	<u>>20uM</u>																									
Kappa	<u>345.37±40.06</u>	<u>>20uM</u>																									
Delta	<u>12757.45</u>																										

					
116 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>3.34±.36</u> <u>16.19±2.77</u> 83±1 Mu <u>6788.24±801.98</u> >20uM Kappa <u>8339.53±548.02</u> >20uM Delta <u>10482.74±619.51</u>				
117 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>10.67±1.69</u> <u>38.62±6.74</u> 49.33±2.4 Mu <u>1355.02±73.31</u> Kappa <u>2101.88±55.52</u> Delta <u>15202.29</u>				
118 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>.39±.02</u> <u>.63±.07</u> 62.33±1.45 Mu <u>282.98±47.73</u> Kappa <u>973.56±79.7</u> >20uM Delta <u>4488.67±926.1</u>				
119 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 <u>1.55±.1</u> <u>241.81±91.7</u> 95.33±11.57 Mu Kappa Delta				

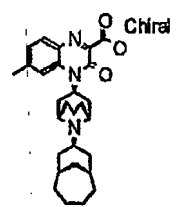
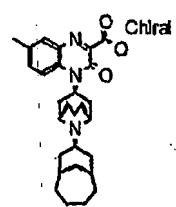
																											
120 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>21.39±.77</u></td><td><u>84.3±12.59</u></td><td>76±6.28</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu >20uM</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa >20uM</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta >20uM</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>21.39±.77</u>	<u>84.3±12.59</u>	76±6.28			Mu >20uM					Kappa >20uM					Delta >20uM				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>21.39±.77</u>	<u>84.3±12.59</u>	76±6.28																								
	Mu >20uM																										
	Kappa >20uM																										
	Delta >20uM																										
121 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>15.54±.35</u></td><td><u>72.9±9.98</u></td><td>82.33±1.45</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa <u>13309.63</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>15.54±.35</u>	<u>72.9±9.98</u>	82.33±1.45			Mu					Kappa <u>13309.63</u>					Delta				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>15.54±.35</u>	<u>72.9±9.98</u>	82.33±1.45																								
	Mu																										
	Kappa <u>13309.63</u>																										
	Delta																										
122 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>6961.34±343.81</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa <u>6480.44±942.17</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>6961.34±343.81</u>					Mu					Kappa <u>6480.44±942.17</u>					Delta				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>6961.34±343.81</u>																										
	Mu																										
	Kappa <u>6480.44±942.17</u>																										
	Delta																										
123 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>3.23±.44</u></td><td><u>44.48±6.24</u></td><td>118.33±2.91</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>3.23±.44</u>	<u>44.48±6.24</u>	118.33±2.91			Mu					Kappa					Delta				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>3.23±.44</u>	<u>44.48±6.24</u>	118.33±2.91																								
	Mu																										
	Kappa																										
	Delta																										

																											
124 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>1.72±.16</u></td><td><u>45.91±9.2</u></td><td>57.67±7.13</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu <u>1456±404.9</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa <u>1539.2±74.08</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta <u>8407.71±849.11</u></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>1.72±.16</u>	<u>45.91±9.2</u>	57.67±7.13			Mu <u>1456±404.9</u>					Kappa <u>1539.2±74.08</u>					Delta <u>8407.71±849.11</u>				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>1.72±.16</u>	<u>45.91±9.2</u>	57.67±7.13																								
	Mu <u>1456±404.9</u>																										
	Kappa <u>1539.2±74.08</u>																										
	Delta <u>8407.71±849.11</u>																										
125 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>.63±.08</u></td><td><u>.41±.06</u></td><td>16±1</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>.63±.08</u>	<u>.41±.06</u>	16±1			Mu					Kappa					Delta				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>.63±.08</u>	<u>.41±.06</u>	16±1																								
	Mu																										
	Kappa																										
	Delta																										
126 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>.85±.13</u></td><td><u>5.79±.87</u></td><td>29±.58</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu <u>176.59±46</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa <u>451.93±107.29</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta <u>4347.57±804.36</u></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>.85±.13</u>	<u>5.79±.87</u>	29±.58			Mu <u>176.59±46</u>					Kappa <u>451.93±107.29</u>					Delta <u>4347.57±804.36</u>				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>.85±.13</u>	<u>5.79±.87</u>	29±.58																								
	Mu <u>176.59±46</u>																										
	Kappa <u>451.93±107.29</u>																										
	Delta <u>4347.57±804.36</u>																										
127 ☐	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>cAMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td><u>.98±.06</u></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	ORL1	<u>.98±.06</u>					Mu					Kappa					Delta				
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50																							
ORL1	<u>.98±.06</u>																										
	Mu																										
	Kappa																										
	Delta																										

						
128 ☐	R ORL1 <u>1.08±.07</u> Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	

Legends

Additional experimental data II

☐ V Number	ORL1 Biodata (nM, Emax:%) [mean $\pm$ SEM]	Mol. Structure																									
☐ 129	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>AMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td>$3.48 \pm .48$</td><td>14.93 ± 4.41</td><td>13 ± 1</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	AMP EC50	ORL1	$3.48 \pm .48$	14.93 ± 4.41	13 ± 1		Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	AMP EC50																							
ORL1	$3.48 \pm .48$	14.93 ± 4.41	13 ± 1																								
Mu																											
Kappa																											
Delta																											
☐ 130	<table><tr><td>R</td><td>Ki</td><td>GTP EC50</td><td>GTP Emax</td><td>AMP EC50</td></tr><tr><td>ORL1</td><td>$6.95 \pm .25$</td><td>45.21 ± 5.31</td><td>21 ± 0</td><td></td></tr><tr><td>Mu</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kappa</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Delta</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	AMP EC50	ORL1	$6.95 \pm .25$	45.21 ± 5.31	21 ± 0		Mu					Kappa					Delta					
R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	AMP EC50																							
ORL1	$6.95 \pm .25$	45.21 ± 5.31	21 ± 0																								
Mu																											
Kappa																											
Delta																											

ORL1 Biodata Search Result

☒	Number	ORL1 Biodata (nM, Emax%) [mean ± SEM]	Compound Profile	Mol. Structure
	131	R Ki GTP EC50 GTP Emax AMP EC50 ORL1 1.81 ± 1.12 2.19 ± 0.7 53.33 ± 3.76 Mu 900.32 ± 229.16 Inactive Kappa 345.37 ± 40.06 Inactive Delta 12757.45	[PS]1 LogK: 0.90 CYP1A2 IC50 %IC50: >20 Solu pH1.2 6.8: 37 10 CYP2C9 IC50 %IC50: >20 Caco2 AB BA: CYP2C19 IC50 %IC50: >20 Plasma T1/2: >24 CYP2D6 IC50 %IC50: >20 Rat Prot. Bind: 95.6% CYP3A4 IC50 %IC50: >20 FAT: MBL: ± H. CLR:T1/2: H. Met.Stab.: 98.9 R. CLR:T1/2: R. Met.Stab.: 92.9	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem>

Legends

Compound Profile

TestUnitColor Scheme

HTS Solu.	uM	<10	10~50	>50	IS
Solu: all pH	uM	<10	10~50	>50	IS
Permeab.	%	<10	10~40	>40	IS
CYP (%)	%	<33	33~67	>67	IS
CYP IC50	uM	<1	1~20	>20	IS
CYP %IC50 is derived from single point (3uM) inhibition					
H. Met.Stab.	%	<20	20~80	>80	IS
R. Met.Stab.	%	<20	20~80	>80	IS
MBI		+	±	-	IS
Caco2 AB BA 10 ⁴ cm/sec					
LogK'	log				
H. CLRT _{1/2}	l/hr.kg : hr				
R. CLRT _{1/2}	l/hr.kg : hr				
PGP EC50	uM				
PGP (Dose)	% (uM)				
Plasma T _{1/2}	(hr)				
Rat Prot. Bind	(%bound)				
FAT	TA98; TA98+S9; TA100; TA100+S9				

BQL: Below quantitative level, <1 for CYP IC50
IS: Insufficient sample, or insoluble
ND10: Not soluble to 10mM in DMSO.
Unstab: Unstable.

Data source:[Source]Batch
P: Purdue - Ardsley Discovery Support
PS: Shionogi
CR: Purdue Cranbury

