

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 62, Piso 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

287
284

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01012091 00000003

Folios: 3

Fecha (AMD): 2003-07-23 12:50:38

E. _____ S. _____

Trámite : ONE PATENTES D I REGISTRAR/ 324 PETICION
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. 01.012.091

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

"DERIVADOS DE PURINA".

Solicitante: PFIZER INC.

SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 527

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto, de la sociedad Pfizer Inc., respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: Sustitución de Poder
Recibo por \$ 335.000 pesos

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció [Firma]

Quien exhibió la C.C. No. 14.143.766
expedida en Usaquén T.P. 2028

y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el conte-
nido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a interesado

Santafé de Bogotá D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

MANVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & M^oKENZIE

AVENIDA 82 No. 10-82, 6^o Piso
TELÉFONO: (57-1) 834-1500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

288
285

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Solicitud colombiana de patente No. **01.012.091**

Solicitante: **PFIZER INC.**
"DERIVADOS DE PURINA".

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor y vecino de Bogotá. D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.143.366 de Usaquén y con la Tarjeta Profesional número 20.281, para que sea él quien en adelante, asuma el trámite de la presente solicitud:-

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T. P. No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fe de
Bogotá, compareció [Firma]
Quién exhibió la C.C. No. [Firma]
expedida en _____ T.P. [Firma]
y declaró que la firma y huella que aparece
en el presente memorial con suyo; y que el con-
enido del mismo es cierto
Memorial dirigido a interesado
Santa Fe de Bogotá, D.C.
Firma del Declarante [Firma] HUELLA [Huella]
Autorizó la anterior Diligencia
NOT. ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTA, D.C.
MONICA Z. BAUTISTA N
NOTARIA ONCE(E)

286 289

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicecion : 01012971 00000003
Fecha (HND): 2003-07-23 12:50:30
Tramite : 002 PATENTES 1 REGISTRO/ 338 PETICION
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 3

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,885
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-12091

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE
FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003.

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI

NO **X**

301
280

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

2020

Bogotá, D.C., 04 agosto de 2006

Apoderado: Álvaro Correa Ordóñez

Oficio n°: 8765

REFERENCIA: Radicación No. 00-12091
Trámite 002
Evento 001
Actuación 330
Folios

1. Documentos estudiados:

- ◆ Capítulo descriptivo, folios 125 a 250;
- ◆ Capítulo reivindicatorio, folios 252 a 278;
- ◆ 1° examen de forma folio 288;
- ◆ Solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con su traducción, folios 24 a 117;
- ◆ 2° examen de forma folio 295;
- ◆ Solicitud del examen de patentabilidad, folios 298 y 299;

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS DE PURINA".

El objeto de la solicitud es los compuestos derivados macrólidos con anillo lactónico de 14 miembros, que tiene un uso médico para el tratamiento o prevención infecciones por microorganismos.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K 31/70, C07H17/08.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-La reivindicación 32 no es clara, ya que se encabeza como "Un

compuesto..." este encabezado no es consecuente con el resto del texto de la reivindicación, porque contiene una **mezcla de compuesto-uso** (compuesto-para uso como medicamento)...Lo correcto es definir y caracterizar técnicamente el compuesto como tal, por su estructura química o nombre químico.

- En las reivindicaciones no se aceptan definiciones ambiguas e indefinidas para los sustituyentes, tales como "het", " P_1 , P_2 , P_3 son grupos protectores", " Z es un grupo saliente", deben ser definidos y delimitados perfectamente esos sustituyentes, mediante el nombre de las estructuras específicas que representan, para que queden inequívocamente definidos, y la invención quede perfectamente delimitada, tal como lo exige la norma.

Reivindicaciones de uso

De acuerdo con la legislación colombiana el uso que se reclama en las reivindicaciones 33 a 37 reclaman el empleo (folio 68) no se considera para protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina"... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología..."; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14"... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial." El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando **completamente** el artículo 19 este reza: " Se considerará que una **Invención** (léase **producto o procedimiento**) es susceptible de aplicación industrial (**una característica de la Invención**) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios." Esta diciendo que una Invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: " Los productos o procedimientos (**o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente**) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán

objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial." Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, si el compuesto, aparato, etc. o método ya está dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se está protegiendo el uso. Simplemente se dice que el producto o procedimiento ya está dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no está contemplada para permitir conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

Las reivindicaciones 38 a 42 reclaman un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal, por lo tanto no son patentables de acuerdo con el artículo en referencia.

Evaluación de la Unidad de Invención:

Esta solicitud de patente comprende una multiplicidad de invenciones, no relacionadas técnicamente entre sí, de manera que se integre un único concepto inventivo, conforme al artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Como el capítulo reivindicatorio originalmente fue transformado y se introdujeron reivindicaciones.

-Se formaron los siguientes grupos de invenciones:

1. Los compuestos de fórmulas I, II, III, XIII, XIX, cuando los sustituyentes sobre el

la adenina, son en la posición 2 carboxamida; en la posición 4, la 3,4 dihidroxitetrahidro-2-furanil y en la posición 7 amino, y la composición farmacéutica que los comprenden.

2. Compuesto XI y proceso para su obtención.
3. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula IV.
4. Proceso para preparar compuestos de fórmula V ;
5. Proceso para preparar compuestos de fórmula VI;
6. Proceso para preparar compuestos de fórmula VII;
7. Proceso para preparar compuestos de fórmula VIII;
8. Proceso para preparar compuestos de fórmula I;
9. Compuestos de fórmula XIXb;

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, para la invención que conforma el grupo 1, compuestos de fórmula I, anillo purina, cuando los sustituyentes son en la posición 2 carboxamida; en la posición 4, la 3,4 dihidroxitetrahidro-2-furanil y en la posición 7 amino, y la composición farmacéutica que los comprenden, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

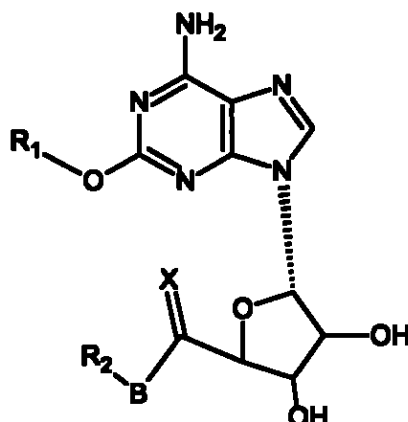
Item	Documento	Fecha de publicación	Título
D1	US5,140.015	18-agosto-1992	2-aralkoxy and 2-alkoxy adenosine derivatives as coronary vasodilators and antihypertensive agents.
D2	US5.593.975	14-enero-1997	Adenosine derivatives having A ₂ agonist activity

Evaluación de la novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*.

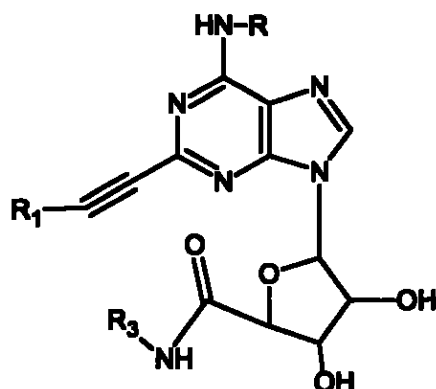
En la presente solicitud en estudio, solo la primera invención reivindicada que se refiere a compuestos de fórmula general (I), que se refieren a la adenina sustituida en la posición 2 por carboxílico y 4 por la 3,4 dihidroxitetrahidro-2-furanil, y la composición farmacéutica que los comprenden.

-La anterioridad D1 enseña los compuestos de fórmula (I),



Estos compuestos caen dentro de los compuestos reclamados en la solicitud con la fórmula (I) en estudio, son diferentes únicamente en el carboxilo que esta como sustituyente en la posición 2 de la sistema adenina, porque el resto de la molécula es exactamente igual hasta el sustituyente 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil, por lo tanto los compuestos de solicitud en estudio representados con la fórmula (I) son nuevos.

-La anterioridad D2 enseña los compuestos de fórmula (I),



Estos compuestos no caen dentro de los compuestos reclamados en la solicitud con la fórmula (I) en estudio, son diferentes únicamente en el carboxilo que esta como sustituyente en la posición 2 de la sistema adenina, porque el resto de la molécula es exactamente igual hasta el sustituyente 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil, por lo tanto los compuestos de solicitud en estudio representados con la fórmula (I) son nuevos.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El Art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:
"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del

306
273

oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

En las anterioridad D1 y D2, se muestran nuevos antagonistas de adenosina A₂ humana, que son una alternativa de la antagonistas arriba anotados, y los métodos de síntesis mostrados, no conducía o mostraba evidentemente el camino para llegar a los nuevos compuestos de formula(I) de la presente solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n°.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

40 AGO. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1253	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
---------------------------	-----------------------------------

D1

307
294

United States Patent [19]

Olsson et al.

US005140015A

[11] Patent Number: 5,140,015

[45] Date of Patent: Aug. 18, 1992

[54] 2-ARALKOXY AND 2-ALKOXY ADENOSINE DERIVATIVES AS CORONARY VASODILATORS AND ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

[75] Inventors: Ray A. Olsson, Tampa; Robert D. Thompson, Riverview, both of Fla.

[73] Assignee: Whitby Research, Inc., Richmond, Va.

[21] Appl. No.: 482,282

[22] Filed: Feb. 20, 1990

[51] Int. Cl.⁵ A61K 31/08; C07H 19/00

[52] U.S. Cl. 514/46; 514/45;

536/24; 536/26

[58] Field of Search 536/26, 24; 514/45, 514/46

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,819,612 6/1974 Imai et al. 536/26

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0277917 8/1988 European Pat. Off. 536/26

2460553 10/1975 Fed. Rep. of Germany 546/26

101383 8/1975 Japan 536/26

7216299 6/1973 Netherlands 514/46

2203149 10/1988 United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONS

J. Takeda Res. Lab., vol. 44, (Nos. 3/4), pp. 220-230, 1985.

Chem. Pharm. Bull., vol. 23, pp. 759-774, (1975).

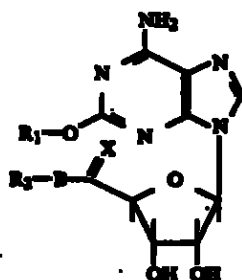
Primary Examiner—Johnnie R. Brown

Assistant Examiner—James O. Wilson

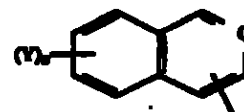
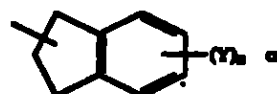
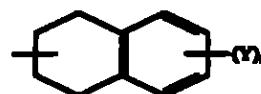
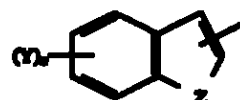
Attorney, Agent, or Firm—Walter A. Hackler; Richard J. Hammond

[57] ABSTRACT

Compounds are disclosed having the formulae:



wherein R_1 is selected from the group, consisting of radicals represented by the general formulae:



wherein Y is selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, and halogen; Z is oxygen, sulfur or —NH, Q is —CH or nitrogen; a is zero or an integer of from one to three; and

wherein, R_1 is selected from the group consisting of hydrogen and straight chain, branched and cyclic hydrocarbyl radicals having from one to four carbon atoms, and optionally substituted with a hydroxyl radical; and

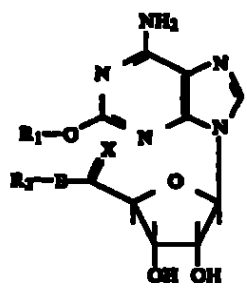
wherein X is two hydrogen atoms or oxygen and B is selected from oxygen and nitrogen, and pharmaceutically acceptable salts thereof, with the proviso that when X is two hydrogen atoms, B is oxygen, and with the further proviso that when B is oxygen then R_1 cannot be a phenyl or a substituted phenyl radical. Pharmaceutical preparations using these compounds and a method for inducing an adenosine response mediated by the adenosine A_2 receptor by administering these compounds are also disclosed.

16 Claims, No Drawings

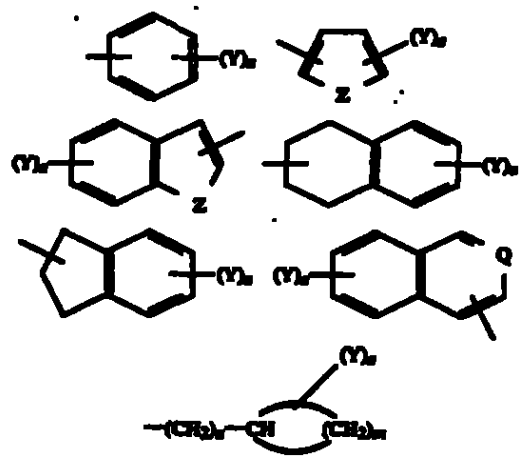
wherein, when R₁ is a hydrocarbyl radical, it may be substituted with one or two radicals represented by the above general formula or substituted with —OR₃, wherein R₃ is hydrogen or lower alkyl, having from one to ten carbon atoms; R₂ is selected from the group consisting of hydrogen and straight chain, branched and cyclic hydrocarbyl radicals having from one to four carbon atoms, and optionally substituted with a hydroxyl radical; and wherein X is two hydrogen atoms or oxygen and B is selected from oxygen and nitrogen, with the proviso that when X is two hydrogen atoms, B is oxygen, and with the further proviso that when R₃ is present or R₁ is a branched or straight-chained hydrocarbyl radical, then R₁ must be substituted with one of the above radicals, and with the still further proviso that when B is oxygen, then R₁ cannot be a phenyl or a substituted phenyl radical.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Certain derivatives of adenosine have been found in accordance with the present invention to selectively activate A₂ adenosine receptors and to possess significant cardiovascular and/or vasodilatory anti-hypertensive activity. The compounds used in the present invention are selected from the group of stereoisomers or mixtures thereof of compounds having activity as adenosine A₂ receptor agonists are represented by the formula:



wherein R₁ is selected from the group, consisting of branched, straight-chained or cyclic hydrocarbyl radicals, having from one to six carbon atoms, and radicals represented by the general formulae:



wherein Y is selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkyl, carboxy-lower alkyl and halogen; Z is oxygen, sulfur or —NH; Q is —CH or nitrogen; a is zero or an integer of from one to three; s is zero or an integer of from one to three; and m is an integer of from three to six; and

wherein, when R₁ is a hydrocarbyl radical, it may be substituted with one or two radicals represented by the above general formula or substituted with —OR₃, wherein R₃ is hydrogen or lower alkyl, having from one to ten carbon atoms; R₂ is selected from the group consisting of hydrogen and straight chain, branched and cyclic hydrocarbyl radicals having from one to four carbon atoms, and optionally substituted with a hydroxyl radical; and

wherein X is two hydrogen atoms or oxygen and B is selected from oxygen and nitrogen, with the proviso that when X is two hydrogen atoms, B is oxygen, and with the further proviso that when R₃ is present or R₁ is a branched or straight-chained hydrocarbyl radical, then R₁ must be substituted with one of the above radicals, and with the still further proviso that when B is oxygen, then R₁ cannot be a phenyl radical or a substituted phenyl radical.

As used herein, the term "lower" as in "lower alkyl" refers to compounds having from 1 to 10 carbon atoms. The preferred lower alkyl radicals have from 1 to 4 carbon atoms. As used herein, the term "halogen" refers to bromide, chloride, fluoride and iodide radicals. Compounds falling within the scope of this invention are as follows:

- 2-benzyloxyadenosine
- 2-(2-phenylethoxy)adenosine
- 2-(5-phenylpentoxy)adenosine
- 2-cyclopentylloxyadenosine
- 2-cyclohexylloxyadenosine
- 2-(2-phenylethoxy)-5'-(N-ethylcarbamido)adenosine
- 2-[2-(4-fluorophenyl)ethoxy]-5'-(N-ethylcarbamido)adenosine
- 2-(3-phenylpropoxy)adenosine
- 2-cyclohexylethoxyadenosine
- 2-(4-phenylbutoxy)adenosine
- 2-(3,4,5-trimethoxyphenylethoxy)adenosine
- 2-[2-(2-thienyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(3-thienyl)ethoxy]adenosine
- 2-(4-phenylbutoxy)adenosine
- 2-(2-pyridylethoxy)adenosine
- 2-(2-cyclohexylethoxy)adenosine
- 2-[2-(2-methylphenyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(2-methoxyphenyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(4-methoxyphenyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(4-fluorophenyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(3-tolylethoxy)adenosine
- 2-[2-(1-naphthyl)ethoxy]adenosine
- 2-[2-(2-naphthyl)ethoxy]adenosine
- 2-(2,2-diphenylethoxy)adenosine
- 2-(4-biphenylethoxy)adenosine
- 2-(4-aminophenylethoxy)adenosine
- 2-(4-hydroxyphenylethoxy)adenosine
- 2-(2-indanyloxy)adenosine
- 2-2R-(1,2,3,4-tetrahydronaphthylloxy)adenosine
- 2-2S-(1,2,3,4-tetrahydronaphthylloxy)adenosine
- 2-(2-phenyl-1-propoxy)adenosine
- 2-(2-phenyl-2R-hydroxyethoxy)adenosine
- 2-(2-phenyl-2S-hydroxyethoxy)adenosine
- 2-(2-phenyl-2R-methoxyethoxy)adenosine

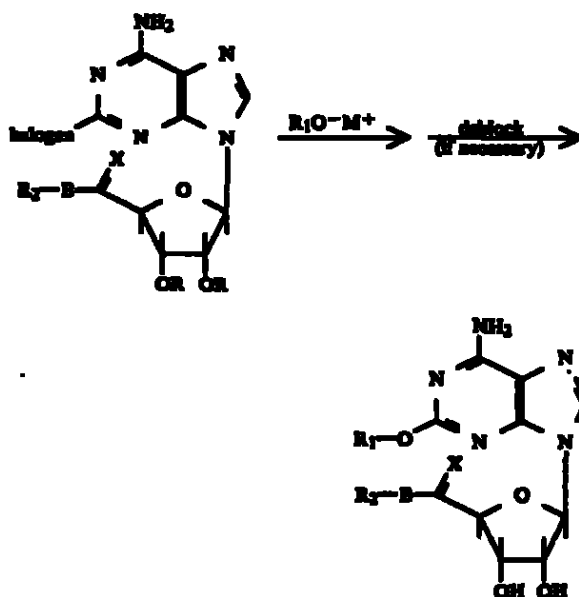
309
296

5

2-(2-phenyl,2S-methoxyethoxy)adenosine
2-(2R-phenyl,1-butoxy)adenosine
2-(2S-phenyl,1-butoxy)adenosine
2-[(4-carboxyethylphenyl)ethoxy]adenosine
2-[(2-butyphenyl)ethoxy]adenosine

The invention is further illustrated by the following examples which are illustrative of various aspects of the invention, and are not intended as limiting the scope of the inventions defined by the appended claims.

The invention also encompasses a method of preparation of the subject compounds, pharmaceutical compositions of the subject compounds and a method for inducing an adenosine A₂ response by administering the subject compounds to a patient. The general method of preparation of the above compounds comprises the reaction of a 2-haloadenosine derivative shown below with an alkali metal salt of R₁OH.



R = H, blocking group

Details of the synthesis, together with modifications and variations specifically tailored for particular compounds, are set out more fully in the specific examples which follow.

EXAMPLE 1

Preparation of 2-(3-phenyl-1-propoxy)adenosine

To a cold (10 C) solution of 3-phenyl-1-propanol (6 mL, 44.4 mmol) and 70 mL of dry tetrahydrofuran was added n-butyllithium 1.6M in hexanes (25 mL, 40.0 mmol) via syringe. The above solution was stirred for 15 minutes at room temperature followed by the addition of 2-chloro-2',3'-O-isopropylideneadenosine (3.0 g, 8.8 mmol). The mixture was refluxed for 4 days (HPLC showed less than 5% starting material). The solvents were removed in vacuo to give a dark brown syrup. Water (50 mL) was added and the pH adjusted to 7 with 4N HCl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x50 mL) and the organic extracts dried over magnesium sulfate. The drying agent was filtered off and the solvents removed in vacuo to afford a brown syrup. This was purified by flash chromatography on silica gel (40-60μ) using a step gradient of chloroform to 2% methanol in chloroform. The fractions that

6

showed product were collected and the solvents removed in vacuo to give a light brown syrup (blocked nucleoside). The syrup was dissolved in 80 mL of methanol. To this solution was added 10 mL water and 10 mL 98% formic acid and boiled until HPLC showed no blocked nucleoside. Sodium bicarbonate was added until a pH of 7 was achieved. The solvents were removed in vacuo. To the residue was added 2-propanol and the insoluble salts were filtered off. The 2-propanol was removed in vacuo and the product purified by preparative HPLC on a C-18 column, using a linear gradient of 50-70% methanol in water to yield 700 mg (20%) of a colorless solid. The characteristic NMR spectral peaks are: (60 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.5-5.4 (m, 8H), 4.15 (t, 2H), 5.78 (d, 2H), 7.20 (m, 7H), 8.15 (s, 1H). m.p. 100-102 C.

The above procedure was attempted using sodium hydride in place of n-butyllithium, which gave less than 5% yield by HPLC.

EXAMPLE 2

Preparation of 2-[2-(4-fluorophenyl)ethoxy]adenosine

The general procedure of Example 1 was followed, using the following reactants: 4-Fluorophenyl alcohol (4.2 mL, 33.5 mmol); 1.6M n-butyllithium (20.0 mL, 31.9 mmol); 2-chloro-2',3'-O-ethoxymethyladenosine (3.0 g, 8.4 mmol). All conditions were identical with the exception of the hydrolysis and final purification conditions. Hydrolysis was achieved using concentrated acetic acid (5 mL). Final purification was done in the same manner, using a linear gradient of 50-68% methanol to yield 1.3 g (36%) of colorless solid. The characteristic NMR spectral peaks are: (60 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (t, 2H), 3.55-5.55 (m, 8H), 4.58 (t, 2H), 5.88 (d, 1H), 7.05-7.41 (m, 6H), 8.08 (s, 1H). m.p. 148-150 C.

EXAMPLE 3

Preparation of 2-Cyclopentylloxyadenosine

The general procedure of Example 1 was followed, using cyclopentanol in place of 3-phenyl-1-propanol. The characteristic NMR spectral peaks are: (60 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (s, 8H), 3.50-5.48 (m, 9H), 5.80 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 8.14 (s, 1H). m.p. 147-150 C.

EXAMPLE 4

Preparation of 2-Cyclohexyloxyadenosine

The general procedure of Example 1 was followed, using cyclohexanol in place of 3-phenyl-1-propanol. The characteristic NMR spectral peaks are: (60 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-2.10 (m, 10H), 3.42-5.52 (m, 9H), 5.71 (d, 1H), 7.15 (s, 2H), 8.02 (s, 1H). m.p. 147 C.

EXAMPLE 5

Preparation of 2-(2-Cyclohexylethoxy)adenosine

The general procedure of Example 1 was followed, using 2-cyclohexylethanol in place of 3-phenyl-1-propanol. The characteristic NMR spectral peaks are: (60 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88-1.95 (m, 13H), 3.50-5.60 (m, 8H), 4.64 (t, 2H), 5.89 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 8.10 (s, 1H). m.p. 185-187 C.

D2 310
297



US005593975A

United States Patent [19]
Cristalli

[11] Patent Number: **5,593,975**
[45] Date of Patent: **Jan. 14, 1997**

[54] **ADENOSINE DERIVATIVES HAVING A₂ AGONIST ACTIVITY**

[75] Inventor: **Gloria Cristalli, Camerino, Italy**

[73] Assignee: **Schering Corporation, Kenilworth, N.J.**

[21] Appl. No.: **325,201**

[22] PCT Filed: **Apr. 21, 1993**

[86] PCT No.: **PCT/EP93/00972**

§ 371 Date: **Jan. 30, 1995**

§ 102(e) Date: **Jan. 30, 1995**

[87] PCT Pub. No.: **WO93/22328**

PCT Pub. Date: **Nov. 11, 1993**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Apr. 24, 1992 [IT] Italy **MI92A0973**

[51] Int. Cl.⁶ **A61K 31/70; C07H 19/167**

[52] U.S. Cl. **514/46; 536/27.22**

[58] Field of Search **514/46; 536/27.22**

[56] **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

219876 4/1987 European Pat. Off. .
267878 5/1988 European Pat. Off. .
277917 8/1988 European Pat. Off. .
390112 3/1989 European Pat. Off. .
323807 7/1989 European Pat. Off. .
2203149 10/1988 United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONS

Stone T. W., "Purine receptors and their pharmacological roles," *Advances in Drug Research*, 18, (Academic Press Limited, 1989), 291-429.
Belardinelli et al, *Progress Cardiovasc. Dis.*, 1989, 32, 73-97.
Daly, J., *J. Med. Chem.*, 1982, 25 (3), 197-207.
Olsson, et al, *Physiol. Rev.*, 1990, 70 (3), 761-845.
Jacobson, et al, *J. Med. Chem.*, 1992, 3 (3), 407-422.
Bruna, et al, *Mol. Pharmacol.*, 1986, 29, 331-346.
Jarvis, et al, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1989, 25 (3), 888-893.
Nair, et al, *Synthesis*, 1982, 670-672.
Bruma, et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 5547-5551.
Conti, et al, *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 176, 207-212.
Colla, M., *Br. J. Pharmacol.*, 1983, 78, 207-212.
Born, et al, *J. Physiol.*, 1963, 168, 178-195.
Monopoli, et al, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1987, 286, 546-254.
Cristalli, et al, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 2363-2368.
Matsuda, et al, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 241-252.
Matsuda, et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 33 (4), 1766-1769.
Abiru, et al, *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 196, 69-76.
Homma et al., "Nucleosides and Nucleotides. 112. 2-(1-Hexyn-1-yl)adenosine-5'-uronamides: A New Entry of Selective A₂ Adenosine Receptor Agonists with Potent Antihypertensive Activity," *J. Medicinal Chem.*, 35(15), 2881-2890 (1992).

Conti et al., "Effects of Selective A₁ and A₂ Adenosine Receptor Agonists on Cardiovascular Tissues," *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 348(1), 108-112 (1993).

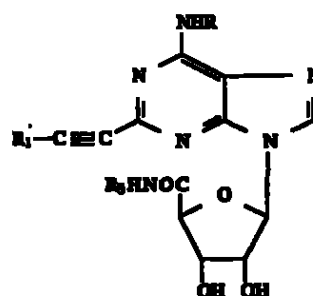
Primary Examiner—John Kight

Assistant Examiner—L. Eric Crane

Attorney, Agent, or Firm—Amita W. Magatti; Eric S. Dicker

[57] **ABSTRACT**

Adenosine A₂ agonists of the formula

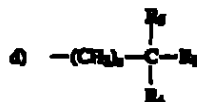


wherein

R is hydrogen, alkyl, cycloalkyl or phenylalkyl;

R₁ is selected from the group consisting of

- optionally substituted phenyl or naphthyl;
- (CH₂)_m—Het wherein m is 0-3 and Het is a 5 or 6 membered heterocyclic aromatic or non-aromatic ring, optionally benzocondensed;
- cycloalkyl optionally containing unsaturations or alk- enyl; and



wherein n is 0-4;

R₂ is hydrogen, methyl or phenyl;

R₃ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl or phenylalkyl; or R₂ and R₃ form a 5 or 6-membered carbocyclic ring; or R₂ is hydrogen and R₁ and R₃ form an oxo group or a corresponding acetalic derivative;

R₄ is OH, NH₂, dialkylamino, halogen or cyano; and

R₅ is alkyl, cycloalkyl, phenyl or benzyl; provided that when R is different from hydrogen or when R is hydrogen and R₅ is phenyl or benzyl, R₁ can also be alkyl, useful in the treatment of cardiovascular pathologies and nervous system diseases, a process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them are disclosed.

8 Claims, No Drawings

3H
29B

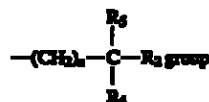
5,593,975

3

- for C₂-C₆ alkoxyalkyl: methoxymethyl, methoxyethyl or ethoxymethyl;
- for C₁-C₆ alkylthio: methylthio;
- for C₂-C₆ acyl: acetyl;
- for C₁-C₆ monoalkylamino: methylamino, ethylamino, isopropylamino;
- for C₂-C₆ dialkylamino: dimethylamino, diethylamino, methylisopropylamino, methylisopropylamino, diisopropylamino;
- for heterocyclic aromatic or non aromatic ring containing 1 to 3 N, S, O atoms: pyridyl, thienyl, furyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl.
- for acetalic derivative: diethylacetal.

Preferred compounds of formula I are:

1. Compounds in which R is hydrogen;
2. Compounds in which R is C₂-C₇ cycloalkyl; (R) or (S)-phenylisopropyl;
3. Compounds in which R₁ is phenyl or naphthyl optionally monosubstituted with one of the substituents in point a);
4. Compounds in which R₁ is phenyl optionally substituted with one of the substituents in point a);
5. Compounds in which R₁ is phenyl, 2-, 3- or 4-nitrophenyl, 2-, 3- or 4-aminophenyl, 2-, 3- or 4-methylphenyl, 2-, 3- or 4-acetylphenyl, 4-cyanomethylphenyl, 4-formylphenyl, 2-, 3- or 4-trifluoromethylphenyl, 2-, 3- or 4-fluorophenyl, 2-, 3- or 4-methoxyphenyl, 2-, 3- or 4-carbomethoxyphenyl, 2-, 3- or 4-carboethoxyphenyl;
6. Compounds in which R₁ is cyclohexyl or 1-cyclohexenyl;
7. Compounds in which R₁ is 2-thienyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, 4-pyrazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thiazolyl, 1-imidazolyl-methyl, 1-triazolylmethyl.
8. Compounds in which R₁ is



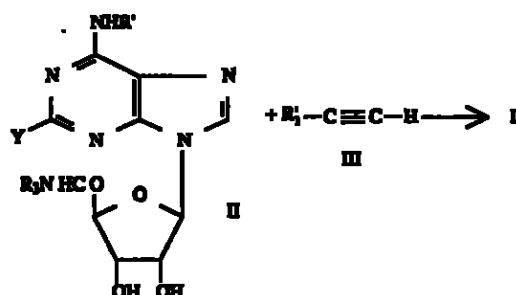
wherein R₂ is hydrogen or methyl, R₃ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl, R₄ is hydroxy or amino.

9. Compounds in which R is hydrogen and R₁ has the meanings according to points 2-7 above.

The claimed compounds can be used as anhydrous bases, solvates or pharmaceutically acceptable acid salts.

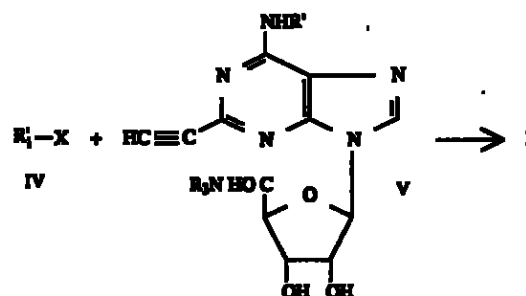
Compounds I can be prepared according to the following general schemes:

Scheme I



4

Scheme II



In schemes I and II, R' and R₁ have the same meanings as R and R₁ or they are groups which can be converted into R and R₁, respectively, for example by removing any protecting groups which can be present in R' and R₁, compatible with the reaction conditions; Y is Br or I and X is chlorine, bromine or iodine.

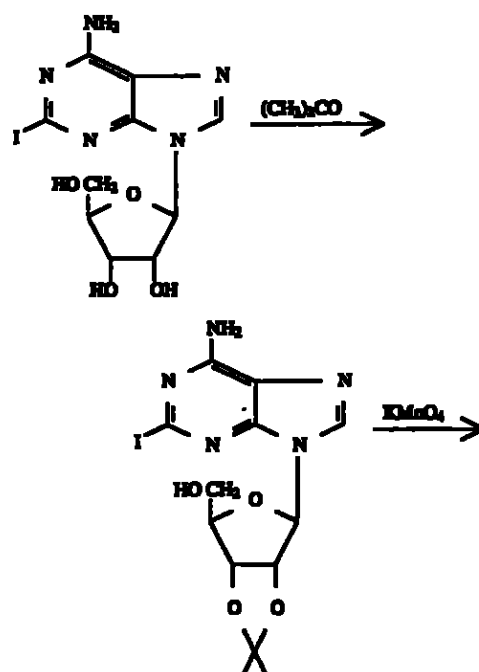
Preferably Y is iodine and X is bromine or iodine.

The reactions reported in schemes I and II are carried out in the presence of catalysts (for example: bis(triphenylphosphine) palladium dichloride and a cuprous halide) and of a suitable acid-binding agent, such as an organic base (for example: triethylamine, diisopropylethylamine or pyridine).

As the solvent, a substituted amide (such as dimethylformamide), an ether (such as dioxane or tetrahydrofuran), acetonitrile or optionally a mixture of two or more of said solvents, are preferably used.

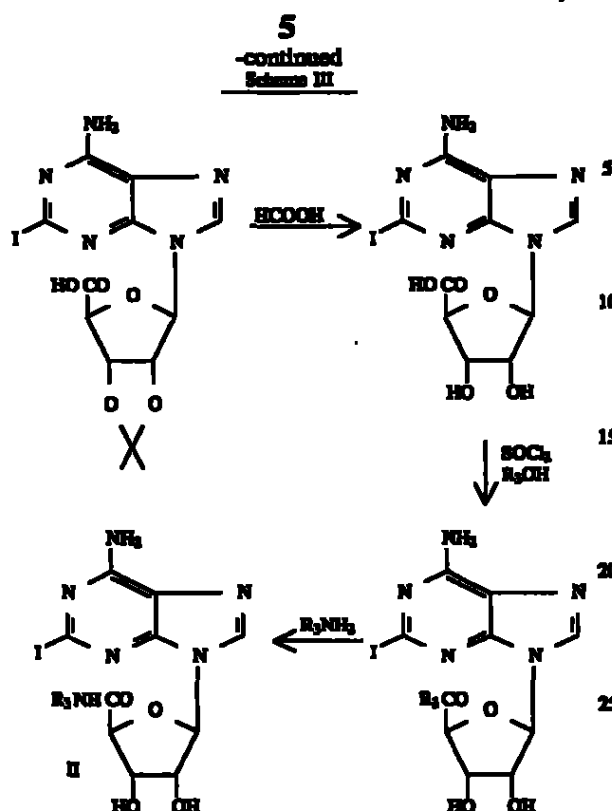
The compounds of formula II, in which Y is iodine and R' is hydrogen, can be prepared from 2-iodoadenosine (Synthesis, 1982, 670-672) according to the following scheme III

Scheme III

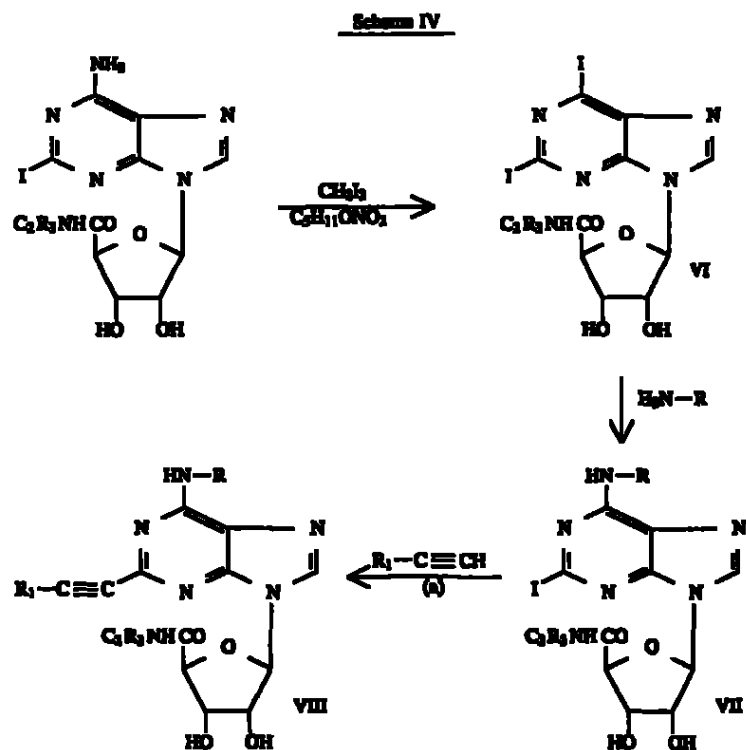


3/2
299

5,593,975



The compounds of formula can be prepared in which Y is iodine and R' is different from hydrogen can be prepared according to the following Scheme IV



(a) = $(Ph_3P)_4PdCl_2$; Cat; R_2N

In the above scheme IV, R, R₁ and R₂ are as above defined.

The compounds of formula VI are novel and they are a further object of the invention, as intermediates.

The compounds of formula V are prepared by reaction of compounds II with an acetylene derivative, for example 1-trimethylsilyl-ethynyl, under the conditions reported for the reaction between compounds II and III. Compounds V are novel and they are a further object of the invention, as intermediates.

Compounds III and IV are known or they can be prepared according to well-known methods.

Compounds I have a strong A₂ agonist selectivity and therefore they are useful for the treatment of cardiovascular pathologies such as cardiac ischemia, hypertension and atherosclerosis and of diseases of central nervous system such as cerebrovascular ischemia, epilepsy and emotional disorders (anxiety and psychosis).

Pharmacological Activity

The pharmacological properties of the disclosed compounds can be shown in the most suitable experimental models both in vitro and in vivo.

Adenosine A₂ receptor affinity was tested by means of receptor binding techniques on rat (Wistar strain) brain striatum, which is a tissue rich in A₂ receptors. Compound 3H-CGS 21680 (J. Pharm. Exp. Ther. 1989, 251, 888-893) was used as the radioligand.

The A₁ receptor affinity was tested with receptor binding techniques on rat (Wistar strain) cerebellar cortex membranes, which are tissues rich in A₁ receptors. ³H-Cyclohexyl-adenosine, ³H-CHA (Proc. Natl. Acad. Sci.—USA—1980, 77, 5547-5551) was used as the radioligand. The

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

300

RADICACIÓN: 1-12091

EDICTO No. 20342

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 32828 de 30-NOV-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "DERIVADOS DE PURINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución

al doctor Álvaro Correa Ordoñez, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer, Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

30 NOV. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 22-DIC-2006 Este edicto se desfija hoy 09-ENE-2007 a las 4:30 p.m.
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 20342