

148

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002410-00005-0000

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CALLE 14 N° 14-14

Ref: Expediente No. 04.002.410

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 2,3-DIHIDRO-4-(1H-PIRAZOL-1-IL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDINAS, PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL FACTOR DE LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA (CRF)"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

RESPUESTA AL OFICIO No. 10406, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 314,
DE FECHA 31 DE AGOSTO DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador argumenta que el título de la invención es muy amplio y general.
- b- Con el ánimo de superar la anterior objeción me permito modificar el título de la invención como sigue:

2
140

“COMPUESTOS DERIVADOS DE 2,3-DIHIDRO-4-(1H-PIRAZOL-1-IL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDINAS, PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL FACTOR DE LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA (CRF)”

2. a- El Examinador argumenta que la presente solicitud no define apropiadamente los profármacos reivindicados.

b- Llamo respetuosamente la atención al hecho que el Capítulo Reivindicatorio Modificado aportado el 15 de diciembre de 2004, eliminó toda referencia a profármacos de los compuestos reivindicados. En este sentido considero superado la objeción

3. a- En su análisis de nivel inventivo el Examinador argumenta que el objetivo fundamental de la invención no se encuentra plenamente definido (ver folio 146, líneas 23 y 24).

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la presente solicitud de patente describe perfectamente el objetivo fundamental de la invención. Así, el Capítulo Descriptivo contiene por ejemplo los siguientes apartes:

“Debido a la importancia fisiológica del CRF, el desarrollo de moléculas pequeñas biológicamente activas que tienen una importante actividad de unión al receptor de CRF y las cuales son capaces de antagonizar el receptor de CRF permanece como un objetivo deseable”¹

“En particular, la invención se refiere a compuestos novedosos los cuales son antagonistas potentes y específicos del factor liberados de corticotropina (CRF)”²

c- En atención a lo anterior, considerado superada la objeción del Examinador. Sin embargo, en el caso que el Examinador todavía considere que el texto citado anteriormente es insuficiente para ilustrar el objetivo del invento, ruego que requiera de manera adicional al solicitante mediante un auto de fondo adicional, identificando de manera precisa y específica la razón por la cual considera el Despacho no se haya identificando el objetivo del invento.

¹ Ver página 3, líneas 20-24, de la Descripción.

4. a- El Examinador argumenta que la Fórmula I reivindicada es muy amplia debido al número y variedad de sustituyentes incluidos, abarcando compuestos que pueden no guardar correspondencia con la característica esencial de la invención, puesto que es posible obtener compuestos de mayor complejidad y características químicas diferentes en comparación con las características estructurales de la Fórmula I. Así entonces, el Examinador sugiere que dadas las diferencias estructurales de los compuestos posibles en las reivindicaciones, la presente solicitud contendría más de un concepto inventivo faltando al principio de unidad de invención.

b- i) Es importante resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención. Así las cosas, considero errónea la objeción inespecífica que el Examinador presenta en relación con la extensión de las reivindicaciones y la supuesta falta de unidad de invención de la solicitud.

Estimo desacertado exigir que se limite la invención reivindicada cuando, primero, la totalidad de ésta se encuentra perfectamente sustentada en la Descripción de la solicitud, y segundo, la terminología utilizada resulta perfectamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Es claro que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente, por ejemplo, las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Resulta evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia que los compuestos de la invención comparten un único concepto inventivo dado por la estructura común y la actividad biológica determinada. En el caso que el Examinador mantenga su posición respecto a que la presente solicitud contendría diferentes grupos de invenciones no relacionadas entre sí, solicito respetuosamente que en su próximo análisis técnico se enumeren concretamente las diversas invenciones contenidas en la presente solicitud, explicando las razones por las cuales el concepto inventivo allí involucrado no corresponde al de la presente invención.

ii) El hecho que una solicitud de patente comprenda un amplio número de modalidades, no hace automáticamente que ésta falte a la claridad, pues claridad, en el ámbito de patentes, se refiere a que la invención se describa utilizando el lenguaje común en el campo técnico relacionado y que una persona medianamente versada en la materia entienda cuál es el alcance real de la protección reclamada; es decir, que sepa qué está protegido, y qué no lo está.

4751
151

iii) Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO³ han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que la complejidad no es equivalente a falta de claridad en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.⁴

Así las cosas, la definición de la presente invención mediante la configuración Markush de Fórmula I es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo desarrollado. De hecho, las fórmulas que se recitan en las reivindicaciones permiten a cualquier persona medianamente versada en la materia, determinar con claridad y sin ambigüedad si un compuesto individual dado, o incluso una clase de compuestos, cae o no dentro del alcance de dichas fórmulas.

Una vez más, solicito respetuosamente que el Examinador demuestre técnicamente cómo supuestamente algunos de los compuestos comprendidos en la Fórmula I no estarían cubiertos por el mismo concepto inventivo. Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el fundamento del uso de fórmulas Markush en patentes versa sobre el principio que el alcance de las diversas modalidades de la fórmula Markush se limita al uso determinado en la solicitud de patente, esto es, la contribución técnica de la invención. Por lo tanto, para argumentar en contra del alcance y claridad de fórmulas Markush, el Examinador tiene la carga de probar que: (i) hay compuestos dentro de la fórmula Markush que no son nuevos, que son variaciones obvias del arte previo, o que no son técnicamente posibles; (ii) la fórmula Markush reivindicada comprende modalidades que solamente pueden ser halladas mediante la aplicación de actividad inventiva (invenciones de selección); o, (iii) la fórmula Markush reivindicada contiene productos que no responden a la contribución técnica atribuida a la invención.⁵ Solo bajo los anteriores argumentos se encontraría base legal para realizar objeciones contra el alcance de reivindicaciones que reclaman un género de compuestos representados por una fórmula

³ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

⁴ Decision of the Technical Board of Appeals, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1

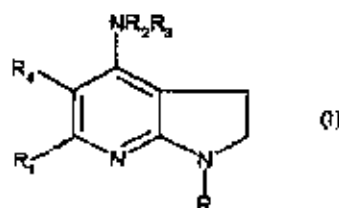
152
5C
L

Markush. De otra forma, el Examinador incurriría en el error de realizar declaraciones subjetivas sin sustento alguno tanto legal como técnico.

iv) En conclusión, considero erróneo que el Examinador argumente en contra de la claridad, solamente basándose en la extensión de la materia reivindicada, pues es su tarea realizar búsquedas tan extensas como sea necesario para examinar la totalidad de la invención reivindicada, aun cuando esta tarea resulte amplia y exigente. Argumentos en contra de la claridad no pueden tomarse como un pretexto para solicitar una limitación de la invención y así evadir el extenso trabajo necesario de búsqueda y examen requerido para una invención, que aunque amplia, se encuentre bien definida a la luz de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486, y esté comprendida bajo un único concepto inventivo, pues, una vez más, el inventor está en su derecho de solicitar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

c- i) A pesar de que considero equivocado el análisis expuesto por el Examinador, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que limita significativamente el alcance de la Fórmula I.

- se **modifica** la Reivindicación 1, de tal manera que se limitan los compuestos de la invención a la fórmula:



así como el significado de los sustituyentes R^2 , R^3 y R^{11} ;

- se **eliminan** las Reivindicaciones 2 a 8, 11 a 18 y 20 a 22;
- la antigua Reivindicación 9 se **renumera** como nueva Reivindicación 2, la antigua Reivindicación 10 como nueva Reivindicación 4, la antigua Reivindicación 19 como nueva Reivindicación 18, la antigua Reivindicación 12 como nueva Reivindicación 10;
- se **adiciona** la nueva Reivindicación 3 que especifica aún más el significado de la Reivindicación 2;
- se **adiciona** las nuevas Reivindicaciones 5 a 9 que reclaman compuestos específicos y que encuentran soporte en las páginas 14 y 15 de la Descripción;
- se **adiciona** la nueva Reivindicación 11 que reclama un proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula I y que encuentran soporte en el Esquema 2 de la Descripción (página 18).

152

Valga anotar que las anteriores modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la CAN, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial; por el contrario, corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada inicialmente.

5. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 16-18 caracterizan los compuestos reclamados por su uso y no por sus características estructurales. A su vez, las Reivindicaciones 13-15 y 20-22 se refieren a usos y métodos de tratamiento. Por lo tanto, el Examinador concluye que las anteriores reivindicaciones no son patentables.

b- Considero superadas las anteriores objeciones del Examinador, en tanto que las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

6. El Examinador argumenta que los siguientes documentos afectarían la novedad y el nivel inventivo de la presente invención:

No.	Documento	Fecha
D1	WO95/33750	14-12-1995
D2	WO98/08846	05-03-1998

a- i) El Examinador asegura que "el elemento característico" de los compuestos de la invención ya era conocido en D1 y D2, por lo que no pueden considerarse como nuevos.

Agrega el Examinador que los compuestos de Fórmula II de D1 anticipan los compuestos de fórmulas IIa y IIIa de la presente solicitud, en particular cuando: $A = -CR^7$; $B = -NR^1R^2$, con $R^1 = \text{alquil}-C_{1-6}$ y $R^2 = \text{cicloalquil}-C_{3-8}$, o un ciclo si se toman juntos; $Y = CH$ o N ; $R^4 = H$; $R^3 = CH_3$; $R^5 = \text{fenil}$; $R^6 = H$; $R^{16} = H$; $R^{17} = H$.

ii) Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que D1 no contempla compuestos de tipo 2,3-dihidro--1H-pirrolo[2,3-b]piridina, necesariamente sustituidos en la posición 4 con un grupo pirazol-1-yl, como sí lo considera la presente invención, que en los sustituyentes R^2 y R^3 únicamente posibilita el reemplazo de un grupo pirazol-1-yl. A su vez, D2 solamente se refiere a compuestos conformados por dos anillos de 6 miembros fusionados que son evidentemente diferentes a los compuestos incluidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la presente solicitud.

7/5

En conclusión, los compuestos de la presente solicitud no fueron anticipados por el arte previo citado por el Examinador y por lo tanto se consideran novedosos en cumplimiento del Artículo 16 de la Decisión 486.

b- i) El Examinador argumenta que D2 divulgó compuestos derivados de 6,6-heterobíclicos sustituidos, como antagonistas del factor liberador de corticotropina, con la única diferencia correspondiente a la posición del heteroátomo nitrógeno en anillo fusionado a la piridina (posición K). Así, según el Examinador, el experto en la materia, con base en los compuestos divulgados en D2, lograría fácilmente los compuestos de la presente invención, con el reemplazo del nitrógeno de la posición K por un átomo de carbono, lo cual pertenece a los conocimientos generales comunes del experto en la materia, sin necesidad de emplear habilidad inventiva alguna. El Examinador concluye que esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado, porque los compuestos obtenidos presentan la misma actividad farmacológica.

ii) La presente invención se caracteriza por proporcionar compuestos correspondientes a un anillo de piridina fusionado con un anillo de 5 miembros completamente saturado (dihidropirrol) y que se encuentran sustituidos sobre el anillo de piridina con un grupo pirazol.

Según lo anterior, una persona medianamente versada en el arte siguiendo las enseñanzas de D1 no encontraría motivación alguna para incluir un grupo pirazol en la posición 4 del sistema 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina. A lo sumo, D1 conllevaría a la obtención de compuestos en los que la sustitución en dicha posición correspondería a un grupo furano o tiofeno, lo que alejaría definitivamente a la persona versada en la materia de la presente invención y necesariamente produciría resultados diferentes a los aquí reivindicados. En cuanto a D2, esta referencia solamente enseña anillos fusionados de 6 miembros, donde si bien uno de los anillos puede corresponder a piridina, de ninguna manera sugiere la fusión de dicho anillo de piridina con una dihidropirrol y específicamente en la posición 2,3-b.

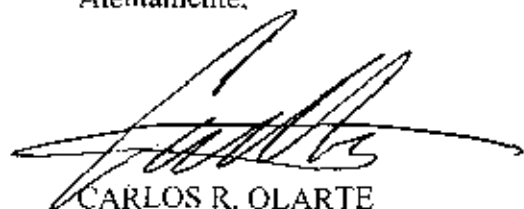
Ahora bien, toda persona medianamente versada en la materia sabe que cambios estructurales drásticos en moléculas conocidas pueden conducir a efectos biológicos impredecibles. Por lo tanto, a partir de los conocimientos proporcionados por D1 y D2, tanto individualmente como en combinación, es imposible que una persona medianamente versada en la materia hubiera podido predecir con una expectativa razonable de éxito y sin llevar a cabo experimentación alguna que

presente solicitud, presentarían una actividad biológica antagonista, potente y específica sobre los receptores del Factor Liberador de Corticotropina, proporcionando valores de K_i menores de $10\mu M$.⁶

Por lo tanto, la presente invención es completamente inventiva frente al arte previo citado por el Examinador, dado su carácter imprevisible e inesperado. Bien explica el Manual Andino de Patentes que el nivel inventivo se debe considerar como el proceso creativo que conlleva a resultados que no pueden deducirse del estado de la técnica en forma evidente.⁷

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente se proceda con la concesión de la presente solicitud de patente. En el caso que el Examinador considere que aún existen asuntos pendientes por aclarar, ruego se emita un segundo examen de fondo con el fin de brindar la oportunidad al solicitante de proporcionar las explicaciones pertinentes.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁶ Tal como se especificó en la descripción de la invención, página 24, líneas 7-9

158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 04-002410-00000-0000

REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CALLE 224 N.º 10-10, BOGOTÁ, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 95,326
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67993472	22/11/2007	1,491,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
TOTAL :	99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

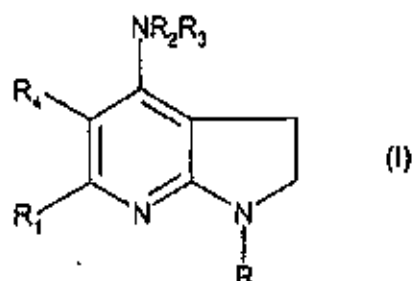
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____

195

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
EXAMEN DE FONDO

1. Compuestos de la fórmula (I) incluyendo estereoisómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos

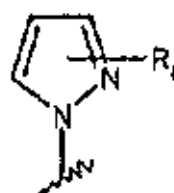


R es arilo o heteroarilo, cada uno los cuales pueden ser sustituidos por 1 hasta 4 grupos seleccionados a partir de:

halógeno, C1-6 alquilo, C1-6 alcoxilo, halo C1-6 alquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo, halo C1-6 alcoxilo, -C(O)R₅, nitro, -NR₆R₇, ciano, y un grupo R₈;

R₁ es hidrógeno, C1-6 alquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo, halo C1-6 alquilo, halo C1-6 alcoxilo, halógeno, -NR₆R₇, ó ciano;

R₂ y R₃ juntos con N forman



R₄ es hidrógeno, C1-6 alquilo, halógeno, ó halo C1-6 alquilo;

R₅ es C1-4 alquilo, -OR₆ ó -NR₆R₇;

R₆ es hidrógeno ó C1-6 alquilo;

R₇ es hidrógeno ó C1-6 alquilo;

R₈ es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, el cual puede estar saturado o puede contener uno hasta tres enlaces dobles, y el cual puede estar sustituido por uno o más grupo R₁₁;

R₁₁ es un C3-7 cicloalquilo, C1-6 alquilo, C1-6 alcoxilo, halo C1-6 alquilo, C2-6 alquenilo, C2-6 alquinilo, halo C1-6 alcoxilo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano ó C(O)NR₆R₇.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

R₁ es un grupo C1-3 alquilo o grupo halo C1-3 alquilo y R₄ es hidrógeno.

3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde R₁ es metilo y R₄ es hidrógeno.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R es un grupo arilo seleccionado entre: 2,4- diclorofenilo, 2- cloro- 4- metilfenilo, 2- cloro- 4- trifluorometilfenilo, 2- cloro- 4- metoxifenilo, 2,4,5- trimetilfenilo, 2,4- dimetilfenilo, 2- metil- 4- metoxifenilo, 2- metil- 4- clorofenilo, 2- metil- 4- trifluorometilfenilo, 2,4- dimetoxifenilo, 2- metoxi- 4- trifluorometilfenilo, 2- metoxi- 4- clorofenilo, 3- metoxi- 4- clorofenilo, 2,5- dimetoxi- 4- clorofenilo, 2- metoxi- 4- isopropilfenilo, 2- metoxi- 4- trifluorometilfenilo, 2- metoxi- 4- isopropilfenilo, 2- metoxi- 4- metilfenilo, 2- trifluorometil- 4- clorofenilo, 2,4- trifluorometilfenilo, 2- trifluorometil- 4- metilfenilo, 2- trifluorometil- 4- metoxifenilo, 2- bromo- 4- isopropilfenilo, 2- metil- 4- cianofenilo, 2- cloro- 4- cianofenilo, 4- metil- 6- dimetilaminopiridin- 3- ilo, 3,5- dicloro- piridin- 2- ilo, 2,6- bismetoxi- piridin- 3- ilo y 3- cloro- 5- triclórometil- piridin- 2- ilo.

5. 1- (2,4- bis- trifluorometil- fenil)- 6- metil- 4- (3- tiazol- 2- il- pirazol- 1- il)- 2,3- dihidro- 1H- pirrolo[2,3- b]piridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

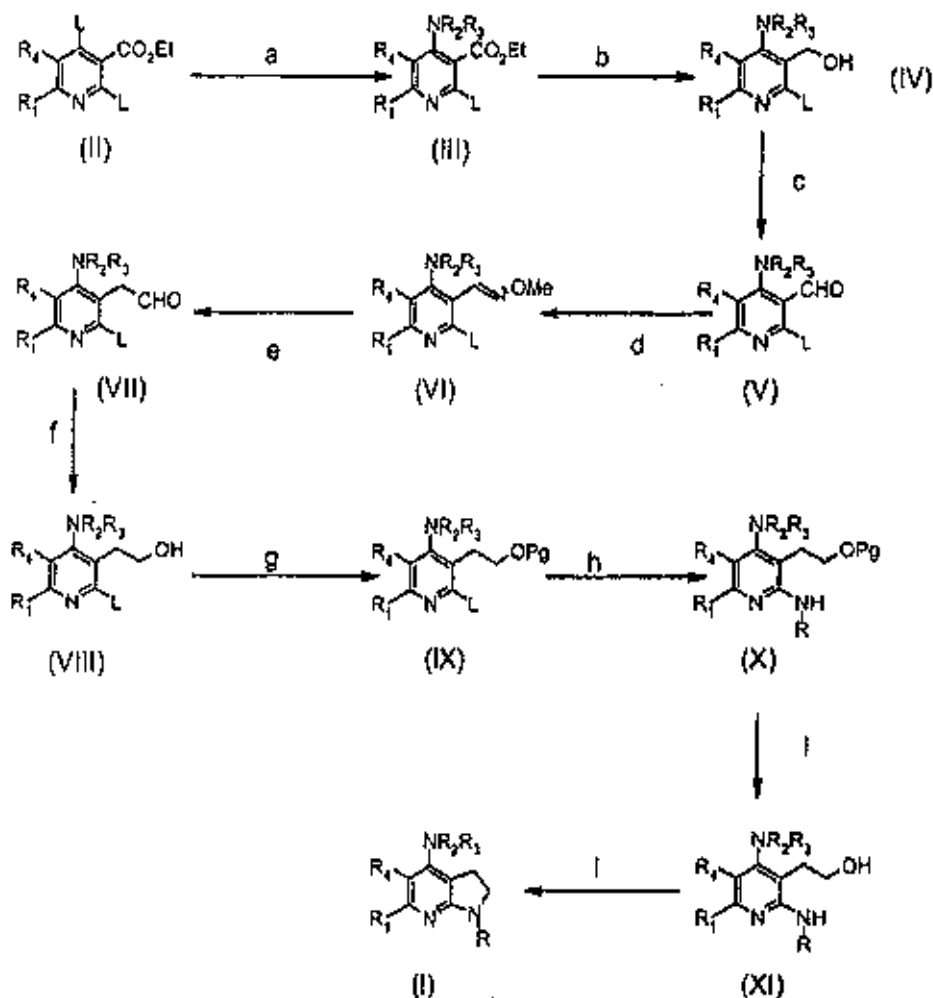
6. 3- metil- 4- [6- metil- 4- (3- tiazol- 2- il- pirazol- 1- il)- 2,3- dihidro- 1H- pirrolo[2,3- b]piridin- 1- il]- benzonitrilo incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

7. 4- [6- metil- 4- (3- tiazol- 2- il- pirazol- 1- il)- 2,3- dihidro- 1H- pirrolo[2,3- b]piridin- 1- il]- 3- trifluorometil- benzonitrilo incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

8. 6- metil- 1- (2- metil- 4- trifluorometoxi- fenil)- 4- (3- tiazol- 2- il- pirazol- 1- il)- 2,3- dihidro- 1H- pirrolo[2,3- b]piridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

9. 1- (4- metoxi- 2- metil- fenil)- 6- metil- 4- (3- tiazol- 2- il- pirazol- 1- il)- 2,3- dihidro- 1H- pirrolo[2,3- b]piridina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, según el siguiente esquema en donde NR_2R_3 es tal cual se define en la reivindicación 1:



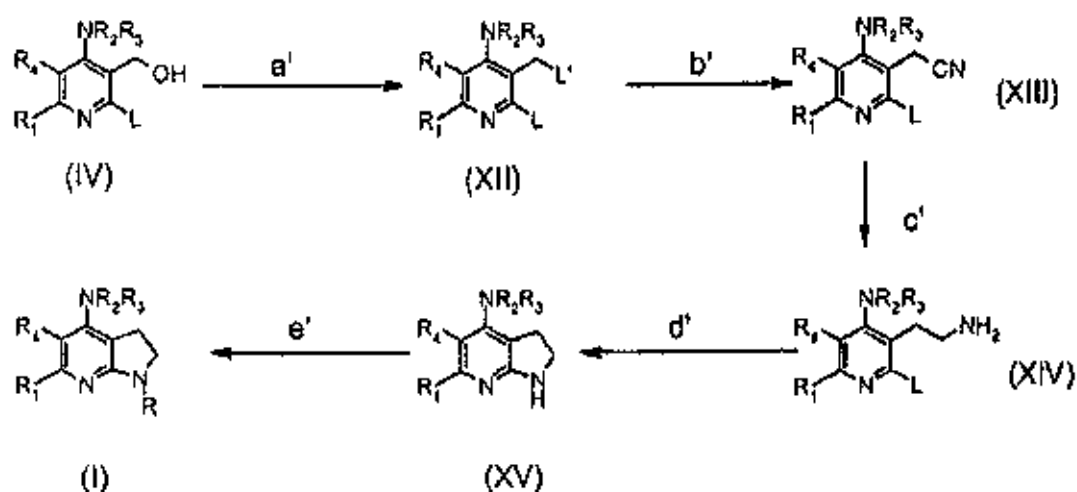
en donde

- paso a significa la conversión del grupo saliente L , seleccionado a partir de un grupo que consiste de: halógeno o residuo reactivo del ácido sulfónico (por ejemplo, mesilato, tosilato), preferiblemente cloruro, en el grupo amino de compuestos (III), mediante reacción con la amina adecuada NR_2R_3 en condiciones alcalinas;
- paso b significa la reducción del grupo éster con un agente reductor adecuado (como por ejemplo DIBAL-H) al grupo hidroxilo de los compuestos (IV);
- paso c significa la oxidación del grupo hidroxilo con un agente oxidante adecuado (como por ejemplo Dess-Martin periodinano) al grupo aldehído del compuesto (V);
- paso d significa la formación del grupo aldehído de los compuestos (VII) mediante reacción Wittig en condiciones usuales, a través de la formación de enol éter seguido por hidrólisis ácida (paso e);
- paso f significa la reducción del grupo aldehído con un agente reductor adecuado (como por ejemplo $NaBH_4$) a un grupo hidroxilo de los compuestos (VIII);

13/68

- paso g significa la conversión del grupo hidroxilo en el grupo protector adecuado de los compuestos (IX) (como por ejemplo TBS: tert-butildimetilsililo);
- paso h significa la reacción Buchwald al acoplarse con la amina RNH₂ adecuada;
- paso i significa la reacción de desprotección para dar el grupo hidroxilo de los compuestos (XI);
- paso l significa la ciclización intramolecular mediante calentamiento luego de la conversión del grupo hidroxilo de los compuestos (XI) en un grupo saliente adecuado (como lo es el bromuro, mediante reacción con CBr₄ y PPh₃) para dar los compuestos finales (I).

II. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, según el siguiente esquema en donde NR₂R₃ es tal cual se define en la reivindicación 1:



en donde

- paso a' significa la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente L' adecuado de los compuestos (XII), el cual, independientemente de L, tiene la misma definición (por ejemplo mesilato, mediante reacción con MsCl en Et₃N);
- paso b' significa la conversión de L' en el derivado ciano de los compuestos (XIII) mediante reacción con, por ejemplo, KCN en un solvente bipolar aprótico, como DMF;
- paso c' significa la reducción del grupo ciano con un agente reductor adecuado (como por ejemplo BH₃- THF) al grupo amino del compuesto (XIV);
- paso d' significa la ciclización intramolecular de los compuestos (XIV) mediante calentamiento en un solvente adecuado (como por ejemplo NMP) a una alta temperatura;
- paso f' corresponde al previo paso h de la reivindicación 10.

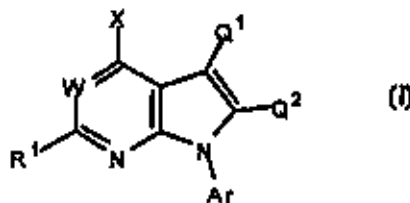
101
14/16

12. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el factor liberador de corticotropina (CRF).
13. El uso de un compuesto según la reivindicación 12, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.
14. El uso de un compuesto según la reivindicación 12, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad de intestino irritable y la enfermedad de intestino inflamado.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por el factor liberador de corticotropina (CRF).
16. Un compuesto según la reivindicación 15, para uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.
17. Un compuesto según la reivindicación 15, para uso en el tratamiento de la enfermedad de intestino irritable y la enfermedad de intestino inflamado.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.


D3 DA
10

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 471/04, 487/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00) (C07D 487/04, 239:00, 209:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 99/51599 (43) International Publication Date: 14 October 1999 (14.10.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/07253 (22) International Filing Date: 1 April 1999 (01.04.99) (30) Priority Data: 60/080,434 2 April 1998 (02.04.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): NEUROGEN CORPORATION [US/US]; 35 Northeast Industrial Road, Branford, CT 06405 (US). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): GE, Ping [CN/US]; 74 Montoya Drive, Branford, CT 06405 (US). HORVATH, Raymond, F. [US/US]; 239-B Twin Lakes Road, North Branford, CT 06471 (US). DE LOMBAERT, Stephane [US/US]; 37 Concord Drive, Madison, CT 06443 (US). (74) Agent: SARUSSI, Steven, J.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, Suite 3200, 300 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: AMINOALKYL SUBSTITUTED PYRROLO(2,3-B)PYRIDINE AND PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES: MODULATORS OF CRF₁ RECEPTORS		



(57) Abstract

Disclosed are compounds of formula (I), wherein Ar, Q¹, Q², R¹, W and X are substituents as defined herein, which compounds are water-soluble CRF₁ receptor antagonists, and are therefore useful for the treatment of psychiatric disorders and neurological diseases, including major depression, anxiety-related disorders, post-traumatic stress disorder, supranuclear palsy and feeding disorders, as well as treatment of immunological, cardiovascular or heart-related diseases and colonic hypersensitivity associated with psychopathological disturbance and stress.

g) 4-(N-(2-Morpholinyl)ethyl-N-cyclopropylmethyl)amino-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)pyrrolo[3,2-e]pyrimidine (Compound 20)

5 h) 4-(N-(2-Piperazinyl)ethyl-N-cyclopropylmethyl)amino-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)pyrrolo[3,2-e]pyrimidine (Compound 21)

i) 4-(N-(2-(4-Methylpiperazinyl))ethyl-N-cyclopropylmethyl)amino-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)pyrrolo[3,2-e]pyrimidine (Compound 22)

Example 7

The pharmaceutical utility of compounds of this invention are indicated by the following assays for human CRF₁ receptor activity.

Assay for Recombinant Human CRF₁ Receptor Binding Activity

CRF receptor binding is performed using a modified version of the assay described by Grigoriadis and De Souza (*Methods in Neurosciences*, Vol. 5, 1991). Membrane pellets containing CRF receptors are re-suspended in 50mM Tris buffer pH 7.7 containing 10 mM MgCl₂ and 2 mM EDTA and centrifuged for 10 minutes at 48000g. Membranes are washed again and brought to a final concentration of 1500mg/ml in binding buffer (Tris buffer above with 0.1 % BSA, 15 mM bacitracin and 0.01 mg/mL

164
164

aprotinin.)). For the binding assay, 100 mL of the membrane preparation is added to 96 well microtube plates containing 100 mL of ^{125}I -CRF (SA 2200 Ci/mmol, final concentration of 100 pM) and 50 mL of drug. Binding is carried out at room temperature for 2 hours. Plates are then harvested on a Brandel 96 well cell harvester and filters are counted for gamma emissions on a Wallac 1205 Betaplate liquid scintillation counter. Non specific binding is defined by 1 mM cold CRF. IC_{50} values are calculated with the non-linear curve fitting program RS/1 (BBN Software Products Corp., Cambridge, MA). The binding affinity for the compounds of Formula I expressed as IC_{50} value, generally ranges from about 0.5 nanomolar to about 10 micromolar.

Alternatively, the binding activity of the compounds of formula I to the human CRF_1 receptor can be measured as follows:

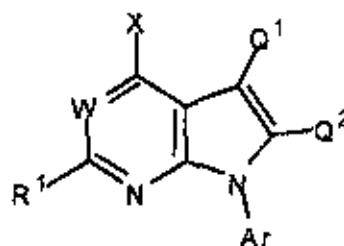
Assay for Human CRF Receptor Binding Activity in IMR32 cells

^{125}I]Sauvagine Binding to CRF_1 Receptors Endogenously

Expressed in IMR-32 Cells: IMR-32 human neuroblastoma cells are grown to 80% confluence in EMEM containing Earle's Balanced Salts and 2 mM L-glutamine with 10% FBS, 25 mM HEPES, 1 mM Sodium Pyruvate, and nonessential amino acids. At this time, flasks of cells are treated with 2.5 μM 5-bromo-2'-deoxyuridine (Br-dU) for 10 days. Media is changed every 3-4 days across

T65
16WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:



or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

5 wherein

Ar is phenyl, 1- or 2-naphthyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, optionally mono-, di-, or tri-substituted with halogen, trifluoromethyl, hydroxy, amino, lower alkylamino, lower dialkylamino, carboxamido, lower alkylcarboxamido, N,N-lower dialkylcarboxamido, lower alkyl, lower alkoxy, with the proviso that at least one of the positions ortho or para to the point of attachment of Ar to the tricyclic ring system is substituted;

15 R^1 is hydrogen, halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, or (C₁-C₆ alkyl)-G¹-R² where G¹ is oxygen or sulfur and R² is hydrogen or C₁-C₆ alkyl;

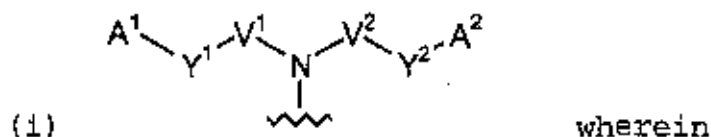
W is N or C-R³ where R³ is hydrogen or lower alkyl;

20 Q^1 is hydrogen, lower alkyl, halogen, lower alkoxy, amino, methylamino, dimethylamino, hydroxymethyl, or SO_n(C₁-C₄ alkyl) where n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, -C(O)(C₁-C₄

alkyl), -CHO, -CO₂(C₁-C₄ alkyl), -CO₂(C₁-C₄ alkenyl),
or -CO₂(C₁-C₄ alkynyl);

Q² is hydrogen, lower alkyl, halogen, hydroxymethyl,
methoxymethyl, or lower alkoxy;

5 X is



V¹ and V² are CH₂, CO, CS, SO₂ or CH(lower alkyl), with
the proviso that both V¹ and V² cannot both be CO, CS
or SO₂;

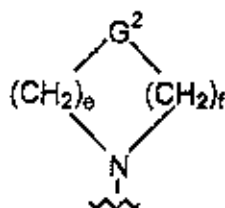
10 Y¹ and Y² independently represent a bond or lower
alkylene;

A¹ is NR⁴R⁵ wherein R⁴ and R⁵ are independently
hydrogen or a lower alkyl group which optionally
forms a heterocycloalkyl group with Y¹;

15 lower alkanoyl, lower alkylsulfonyl, with the proviso
that R⁴ and R⁵ cannot both be alkanoyl or
alkylsulfonyl; or

NR⁴R⁵ taken together form a C₃-C₆ heterocycloalkyl or
a group of the formula:

167



wherein e and f are independently 1, 2 or 3 and the sum of e and f is at least 3; and

G^2 is

5

NR^6 wherein R^6 is hydrogen or lower alkyl, or

$CH(C_0-C_6 \text{ alkylene})-G^3-R^7$ wherein G^3 is CONH,

CONH(lower alkyl), NH, NH(lower alkyl) and R^7 is hydrogen or lower alkyl; or

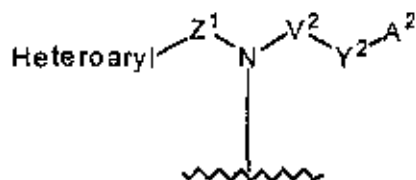
CONH₂, $CO[N(\text{lower alkyl})R^8]$ wherein R^8 is

10

hydrogen or lower alkyl;

A^2 is hydrogen, lower alkyl, $(C_1-C_6 \text{ alkylene})-G^4-R^9$

wherein G^4 is oxygen or sulfur and R^9 is hydrogen, trifluoromethyl or lower alkyl;



15

(ii)

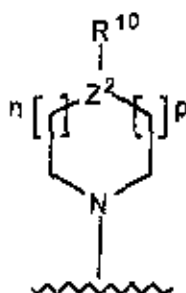
wherein heteroaryl is 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 4-imidazolyl, 2-, 4-, or 5-oxazolyl, 2-, 4-, or 5-thiazolyl, 1-, 3- or 4-

468
16

pyrazolyl, 1-, 3- or 4-triazolyl, 2-pyrazinyl, or 1-,
2- or 5-tetrazolyl, each of which is optionally mono-
or disubstituted with halogen, trifluoromethyl,
amino, lower alkyl, lower alkoxy, with the proviso
that tetrazolyl can have at most one substituent;

Z^1 is lower alkyl; and

V^2 , Y^2 and A^2 are as defined above;



(iii)

where

Z^2 is carbon or nitrogen;

where

when Z^2 is CH, n is 0, 1, 2 or 3 and p is 1, 2, or 3,

R^{10} is carboxamido, or (lower alkylene)- G^5 - R^{11}

wherein G^5 is NH, NH(lower alkyl) and R^{11} is

hydrogen or lower alkyl;

when Z^2 is carbon, n is 1 or 2 and p is 1 or 2, R^{10} is
amino; or

when Z^2 is nitrogen, n is 1 or 2 and p is 1 or 2, R^{10} is
hydrogen; or

(iv) a nitrogen heterocycle of the formula:



wherein the N-ring represents triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, or pyrazolyl, each of which is optionally substituted with amino, trifluoromethyl, carboxamido, or (lower alkylene)-G⁶-R¹² wherein G⁶ is NH, NH(lower alkyl) and R¹² is hydrogen or lower alkyl.

2. A compound according to Claim 1, wherein W is CH and Q¹ and Q² are independently hydrogen, methyl, or ethyl.

3. A compound according to Claim 1, wherein W is N and Q¹ and Q² are independently methyl or ethyl.

4. A compound according to Claim 1, wherein W is N, Q¹ is methyl, Q² is hydrogen or methyl, R¹ is methyl, Ar is 2,4,6-trimethylphenyl, and X is (N-(2-pyrrolidinyl)ethyl-N-cyclopropylmethyl)amino or (N-(2-dimethylamino)ethyl-N-cyclopropylmethyl)amino.

5. A compound according to Claim 1, wherein W is CH, Q¹ is methyl, Q² is hydrogen or methyl, R¹ is methyl, Ar is 2,4,6-trimethylphenyl, and X is (N-(2-pyrrolidinyl)ethyl-N-



US006248753B1

(12) **United States Patent**
Chen(10) **Patent No.:** **US 6,248,753 B1**
(45) **Date of Patent:** ***Jun. 19, 2001**(54) **BICYCLIC COMPOUNDS**(75) **Inventor:** **Yuhpyng I. Chen**, Waterford, CT (US)(73) **Assignee:** **Pfizer Inc.**, New York, NY (US)(*) **Notice:** This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2).

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

(21) **Appl. No.:** **09/266,353**(22) **Filed:** **Mar. 11, 1999****Related U.S. Application Data**

(63) Continuation of application No. 08/967,478, filed on Nov. 11, 1997, now abandoned, which is a continuation of application No. 08/765,153, filed on Dec. 31, 1996, now abandoned, and a continuation of application No. PCT/US95/00373, filed on May 18, 1995, which is a continuation of application No. 08/260,055, filed on Jun. 16, 1994, now abandoned.

(51) **Int. Cl.**⁷ **A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 25/00**(52) **U.S. Cl.** **514/303; 514/252.1; 514/256; 514/275; 544/333; 544/405; 546/119; 546/120**(58) **Field of Search** **546/119, 120; 514/303, 256, 275, 252.1; 544/333, 405**(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

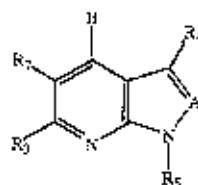
3,804,843 * 4/1974 Denzel 260/294.9

3,925,388 12/1975 Hoehn et al. 260/296 H
4,605,642 8/1986 Rivier et al. 514/12
5,063,245 11/1991 Abreu et al. 514/404**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**3145287 11/1981 (DE).
0104522 * 4/1984 (EP).
9310359 11/1993 (WO).
9310715 11/1993 (WO).
9310716 11/1993 (WO).
9311333 11/1993 (WO).
9413677 6/1994 (WO).
9510506 4/1995 (WO).**OTHER PUBLICATIONS**M.J. Owens et al., *Pharm. Rev.*, 43, 425 (1991).

* cited by examiner

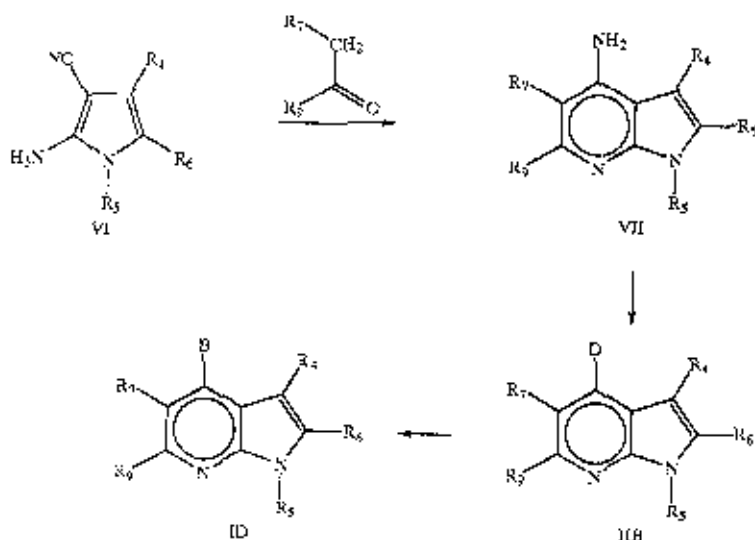
Primary Examiner—Evelyn Mei Huang(74) *Attorney, Agent, or Firm*—P. C. Richardson; P. H. Ginsburg; A. D. Joran(57) **ABSTRACT**

This invention relates to compounds of the formula

wherein A, B, R₃, R₄, R₅ and R₇ are as defined herein, and to their use in the treatment of stress-related diseases.**13 Claims, No Drawings**

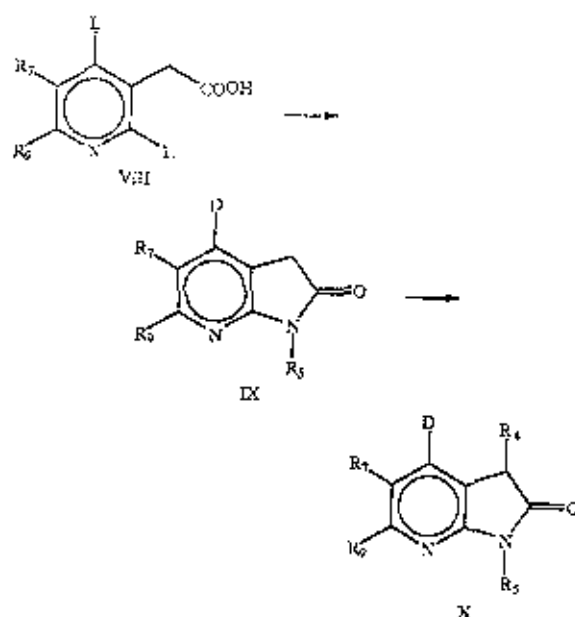
Compounds of the formula I wherein R_7 is other than $-\text{COOR}$, $-\text{COR}$ or CN may be prepared through an intermediate of the formula IIB or a compound of the formula ID, wherein R_7 is $-\text{COOR}$, $-\text{COR}$ or CN , as shown in Scheme 3, by conversion of the R_7 group to other R_7 groups using general organic methods known in the art. For example, hydrolysis of a compound wherein R_7 is an ester with a base (e.g., lithium hydroxide in 1:1 water:dioxane or 1:1 water:methanol or aqueous LiOH or NaOH) at a temperature between about 80°C . and 200°C ., followed by quenching with an acid and heating at the reflux temperature to accomplish decarboxylation gives the corresponding compound of the formula ID wherein R_7 is H . Reduction of compounds wherein R_7 is an ester group with a reducing agent such as LiAlH_4 or diisobutylaluminum hydride affords the corresponding compounds wherein R_7 is CH_2OH or CHO . Alkylation of the CH_2OH group with a base such as NaH , sodium alkoxide or organolithium agents, followed by alkylation with methyl iodide or ethyl iodide gives the compounds of the formula ID wherein R_7 is $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$. Grignard reaction of $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{COCH}_3$ or $-\text{COC}_2\text{H}_5$, followed by elimination and hydrogenation gives compounds of the formula ID wherein R_7 is an alkyl group. Compounds of the formula IIB or ID wherein R_7 is CH_2OH may be converted into the corresponding compounds wherein R_7 is CH_2Cl or CH_2F as follows. Reaction of HCOCH_3 with a peracid, followed by hydrolysis gives the corresponding compound wherein R_7 is hydroxy. Reaction of the hydroxy group with a base, followed by quenching with a C_1-C_4 alkyl halide gives the corresponding compound wherein R_7 is $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$. Conversion of compounds wherein R_7 is hydroxy into those wherein R_7 is halo may be performed by conventional methods. In the above synthetic sequence, a protecting or deprotecting method may be required to achieve the desired compounds.

SCHEME 3



An alternative method for preparing compounds of the formula IIB wherein D is hydroxy, chloro or cyano is shown below in Scheme 4.

SCHEME 4



Compounds of the formula VIII wherein L and L' are suitable leaving groups, such as chloro, bromo, mesyl, tosyl or methoxy, may be converted into a compound of the formula IX wherein D is hydroxy or L' by reaction with an amine of the formula R_5NH_2 in the presence of a catalytic

amount of an acid such as p-toluenesulfonic acid or sulfuric acid or a base which is capable of deprotonating R_5NH_2 such as n-butyllithium or an organohalide such as copper bromide, chloride or iodide, or magnesium bromide. The

15

purified through silica gel column chromatography using chloroform as eluent to give 43 mg of the title compound in yellow glass form. ¹H NMR (CDCl₃): 6.91 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.6–1.8 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), ppm; IR (CHCl₃) 2920, 1586 cm⁻¹; High MS calc. 366.2413, found 366.24516. The glass form was converted to the corresponding HCl salt form as a yellow solid.

EXAMPLE 6

4-(1-Methoxymethyl-propoxy)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

Sodium hydride (60% in oil, 94 mg, 1.33 mmol) was washed with hexane and suspended in 2 ml of tetrahydrofuran (THF). 1-Methoxy-2-butanol (0.7 ml) was added and stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 4-chloro-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (200 mg, 0.665 mmol) in 1 ml of THF was added and the resulting mixture was heated at reflux for 15 hours. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give 201 mg of crude product as a yellow solid. The solid was purified through silica gel column chromatography using 1% methanol in chloroform as eluent to give 175 mg of off-white crystals, mp 108–108° C.; IR (KBr) 2900, 1600, 1580 cm⁻¹; high MS, calc. 367.2253, found, 367.22754; ¹H NMR (CDCl₃): 6.93 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.64 (2 sets ABq, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) 1.7–1.9 (m, 2H), 1.04 (t, 3H) ppm.

EXAMPLE 7

3,6-Dimethyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

Sodium hydride (60% in oil, 176 mg, 4.4 mmol) was washed with hexane and suspended in 2 ml of tetrahydrofuran. 3-Hydroxytetrahydrofuran (1 ml) was added and stirred at room temperature for 5 minutes. A solution of 4-chloro-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (200 mg, 0.665 mmol) in 1 ml of THF was added and the resulting mixture was heated at reflux for 8 hours. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give 334 mg of crude product. The crude material was purified through silica gel column chromatography using 1% methanol in chloroform as eluent to give 127 mg of a beige solid, mp 117–119° C.; IR (KBr) 2950, 1600, 1580 cm⁻¹; high MS, calc. 351.1941, found, 351.19386; ¹H NMR (CDCl₃): 6.90 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.9–4.05 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.2–2.3 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm.

EXAMPLE 8

1-[3,6-Dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl]propan-1-one

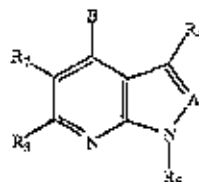
A solution of 3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carbonitrile (200 mg, 0.690 mmol) in 1 ml benzene was added to a solution of ethylmagnesium bromide (1M, 1.5 ml, 1.5 mmol) in 4 ml benzene at room temperature after stirring at room temperature for 10 minutes. The reaction mixture was quenched with 2 N hydrogen chloride and stirred for 5 minutes, worked up with water, neutralized with 2 N sodium hydroxide, and extracted

16

with EtOAc. The organic layer was dried and concentrated to give a yellow oil. The oil was purified through silica gel column chromatography using 5% EtOAc in hexane as eluent to give 118 mg of the title compound as a yellow solid, mp 117–118° C.; R (KBr) 2980, 2923, 1691, 1573, 1502.

What is claimed is:

1. A compound of the formula



and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, wherein

A is N;

B is —NR₁R₂, —CR₁R₂R₁₂, —C(=CR₂R₁₂)R₁, —NHCHR₁R₂, —OCHR₁R₂, —SCHR₁R₂, —CHR₂OR₁₂, —CHR₂SR₁₂, —C(S)R₁ or —C(O)R₁;

R₁ is C₁–C₆ alkyl which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁–C₄ alkoxy, —O—CO—(C₁–C₄ alkyl), —O—CO—NH(C₁–C₄ alkyl), —O—CO—N(C₁–C₄ alkyl)(C₁–C₄ alkyl), —NH(C₁–C₄ alkyl), —N(C₁–C₄ alkyl)(C₁–C₄ alkyl), —S(C₁–C₄ alkyl), —N(C₁–C₄ alkyl)CO(C₁–C₄ alkyl), —NHCO(C₁–C₄ alkyl), —COO(C₁–C₄ alkyl), —CONH(C₁–C₄ alkyl), —CON(C₁–C₄ alkyl)(C₁–C₄ alkyl), CN, NO₂, —SO(C₁–C₄ alkyl), —SO₂(C₁–C₄ alkyl), and wherein any of the foregoing C₁–C₄ alkyl and C₁–C₆ alkyl groups may optionally contain one carbon-carbon double or triple bond;

R₂ is C₁–C₁₂, optionally substituted with from one to three substituents independently selected from chloro, fluoro, and C₁–C₄ alkyl, or by one substituent selected from bromo, iodo, C₁–C₆ alkoxy, —O—CO—(C₁–C₆ alkyl), —S(C₁–C₆ alkyl), —COO(C₁–C₆ alkyl), CN, NO₂, —SO(C₁–C₄ alkyl), and —SO₂(C₁–C₄ alkyl); or —NR₁R₂ may form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic ring, or —CHR₁R₂ may form a saturated 5- to 8-membered carbocyclic ring, wherein each of these rings may optionally contain one or two carbon-carbon double bonds and wherein one or two of the carbon atoms of each of these rings may optionally be replaced with a sulfur or oxygen atom;

R₃ is C₁–C₄ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, —CH₂OH, —CH₂OCH₃, —O(C₁–C₃ alkyl), —S(C₁–C₃ alkyl), or —SO₂(C₁–C₃ alkyl), wherein said C₁–C₃ alkyl may optionally contain one carbon-carbon double or triple bond;

R₄ is hydrogen, C₁–C₄ alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, C₁–C₄ alkoxy, amino, —NHCH₃, —N(CH₃)₂, —CH₂OH, —CH₂OCH₃, or —SO₂(C₁–C₄ alkyl), wherein n is 0, 1 or 2, cyano, hydroxy, —CO(C₁–C₄ alkyl), —CHO, or —COO(C₁–C₄ alkyl);

R₅ is phenyl, naphthyl, thienyl, benzothienyl, pyridyl, pyrimidyl, benzofuranyl, pyrazinyl or benzothiazolyl, wherein each one of said groups R₅ may optionally be substituted with from one to three substituents inde-

173 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-002410
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	6944
	Folios	17

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP02/07865
Fecha de Presentación Interna. 15 de Julio de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 26 a 92, 100 a 101 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 93 a 101 como se radicó inicialmente
Folios 157 a 161 modificadas

Prioridad: Folios: 1
17 de Julio de 2001, GB, 0117396.2

Respuesta del solicitante Folios 148 a 155

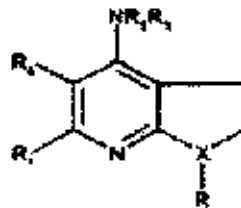
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 17 de Julio de 2001 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 2,3-DIHIDRO-4-(1H-PIRAZOL-1-IL)-1H-PIRROLO[2,3B]PIRIDINAS, PARA EL TARTAMIENTO DE DESÓRDENES RELACIONADOS CON EL FACTOR DE LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA (CRF)", Folio 1

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener compuestos de la fórmula (I), sus estereoisómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, su proceso de preparación y sus composiciones farmacéuticas, útiles para el tratamiento de las condiciones mediadas por el factor liberador de corticotropina (CRF)



Reivindicaciones 1-4, 16-17: Compuestos de la fórmula (I):

Reivindicación 5-9: Procedimiento

Reivindicación 10-11: Un proceso

Reivindicaciones 12-14: Uso

Reivindicación 18: Composición farmacéutica

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener compuestos efectivos de moléculas pequeñas, antagonicen los receptores de corticotropina CRF, efectivos de moléculas pequeñas y sean útiles en el tratamiento de condiciones endocrinas, psiquiátricas y neurológicas o en enfermedades, incluyendo trastornos relacionados con el estrés general. En particular como antidepresivos y/o ansiolíticos, analgésicos, usados para disfunción del apetito, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, tratamiento de tolerancia y dependencia a sustancias, antiinflamatorios, alergias, emesis trastornos gastrointestinales, tratamiento de lesión neurotóxica

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporcionan compuestos de la fórmula (I), los cuales antagonizan los receptores de corticotropina CRF, incluyendo los receptores CRF1 y CRF2

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** C07D471/00; A61K31/437; A61K31/4375; C07D471/04; A61K31/4353.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- El sustituyente R se encuentra de forma general y amplia al referirse a "arilo" o "heteroarilo".
- No se encuentran todos los compuestos sustentados en los ejemplos de la descripción cuando R⁸ es un heterociclo de 5 o 6 miembros con sus respectivas sustituciones (R¹¹). Estos sustituyentes se encuentran de forma general y amplia.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 15, 16 y 17 se encuentran caracterizadas por su uso en un tratamiento terapéutico y no por el compuesto que pretende definir.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486) -175
132

- Las reivindicaciones 12 a 14 se refieren al uso de la composición farmacéutica, las cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 17 de Julio de 2001

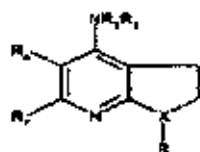
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 17/07/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación*
D3	WO 99/51599	"Aminoalkyl substituted pyrrolo[2,3-B]pyridine and pyrrolo[2,3-D]pyrimidine derivatives: modulators of CRF1 receptors"	14/10/1999
D4	US 6,248,753	"Bicyclic compounds"	19/06/2001

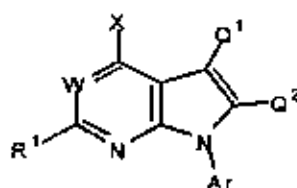
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

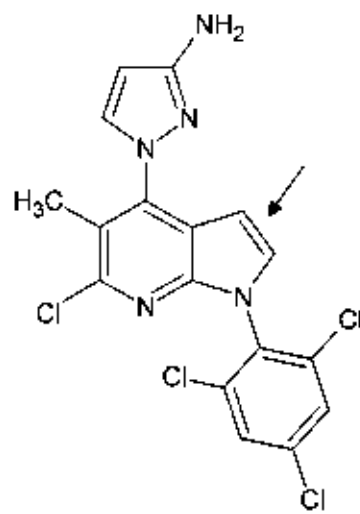
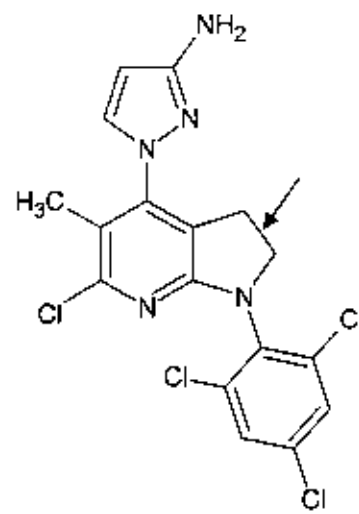
La reivindicación 1 se refiere a compuestos de fórmula (I), sus estereoisómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos



D3 es el estado de la técnica más cercano pues enseña derivados pirrolo[2,3-B]piridina aminoalquil sustituidos como moduladores de los receptores CRF1 de fórmula I: (Ver resumen)



Al realizar los reemplazos de la sustituciones de D3 cuando Q¹ y Q² son hidrógeno (Ver página 58, líneas 18 y página 59, línea 3), Ar es fenilo mono, di o trisustituido (Ver página 58, líneas 6-13), R¹ es hidrógeno, halógeno, bajo alquilo entre otros (Ver página 58, línea 14), W es C-R³ donde R³ es hidrógeno o bajo alquilo (Ver página 58, línea 17) y X es (iv) un heterociclo de nitrógeno done el anillo representa pirazoli sustituido con amino, NH(bajo alquilo) (Ver página 61, línea 20 y 62, líneas 1-7) se obtiene entre otros, el siguiente compuesto y su respectiva comparación con el de la solicitud presentada:

**D3****Solicitud**

La diferencia de la solicitud presentada con **D3** es la ausencia de un doble enlace en el anillo pirrolo. **D3** presenta doble enlace en el anillo pirrolo.

No se evidencia el efecto técnico superior e inesperado al retirar el doble enlace del anillo pirrolo en la actividad sobre el factor liberador de corticotropina. Los compuestos de **D3** por ejemplo en el ensayo de actividad sobre los receptores CRF₁ reportan valores de actividad de 0.5 nanomolar a 10 micromolar (Ver páginas 54, líneas 17-25 y página 55, líneas 11-13)

Es evidente para el experto en la materia que a partir de las estructuras químicas previamente divulgadas en **D3**, retirando el doble enlace se obtienen los compuestos de la solicitud presentada considerándose por lo tanto alternos a los previamente conocidos.

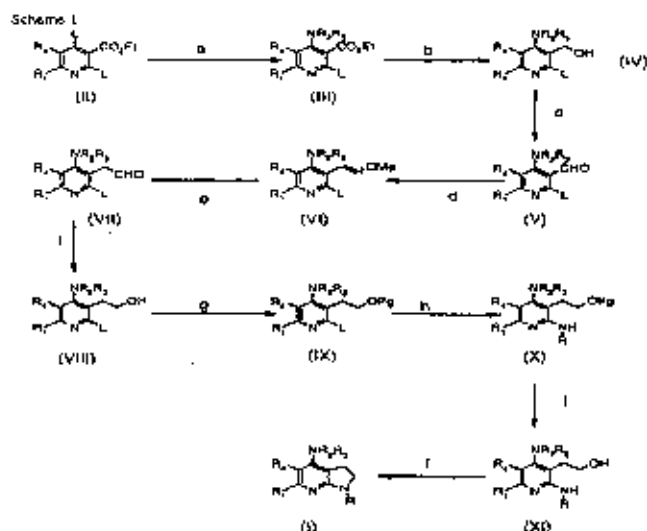
El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es "**obtener compuestos útiles en el tratamiento de los desórdenes relacionados con el factor de liberación de corticotropina (CRF)**" queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en las estructuras químicas divulgadas en **D3**, retirando el doble enlace del anillo pirrolo, de forma que se lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad inventiva.

Por lo tanto las reivindicaciones referentes a compuestos y sus composiciones carecen de nivel inventivo.

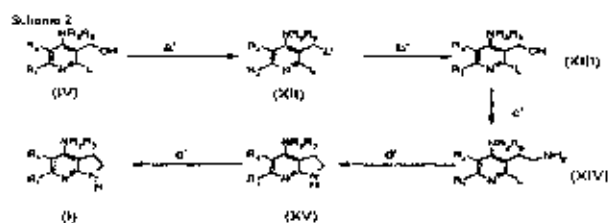
Proceso de preparación:

La reivindicación 10 se refiere al proceso de preparación del compuesto de fórmula (I):

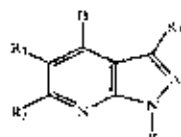
177



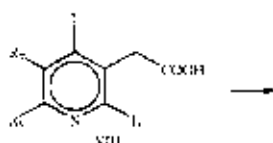
La reivindicación 11 se refiere al proceso de preparación de fórmula (I):



D4 es el estado de la técnica más cercano pues divulga el proceso de preparación de los compuestos de fórmula I (Ver resumen)



D4 parte para el proceso de síntesis según esquema 4 del compuesto VIII (Ver columna 10, líneas 5-15)



Donde L son grupos salientes.

La diferencia de la solicitud presentada con D4 es el empleo de un éster.

No se evidencia el efecto superior de los procesos de preparación de las reivindicaciones 10 y 11 pues las reacciones se pueden obtener a partir de las enseñanzas de D4, con los procesos previamente conocidos en el estado de la técnica tales como reducciones, hidrólisis y empleo de grupos salientes; por lo tanto carecen de actividad inventiva.

El proceso de preparación de la solicitud presentada sería **resuelto fácilmente por el experto en la materia** de acuerdo a lo previamente divulgado en el estado de la técnica en D4, pues sería solucionado fácilmente partiendo de una piridina sustituida con grupos salientes y un éster, de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

178

El proceso de la reivindicación 10 y 11 por lo tanto carecen por lo tanto de nivel inventivo.

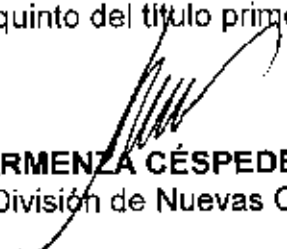
7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO 99/51599	1-9, 15-18	Nivel Inventivo
D4	US 6,248,753	10-11, 15-18	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 JUN. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 03238	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---