

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. - Colombia

379

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-044351-00006-0000

Fecha: 2009-10-13 15:00:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

REF: Expediente No.

05-044.351

Patente de Invención:

**"DERIVADOS DE CICLOHEXANO
ESPIROCICLICOS"**

Solicitud Internacional:

PCT/EP2003/012305

Titular:

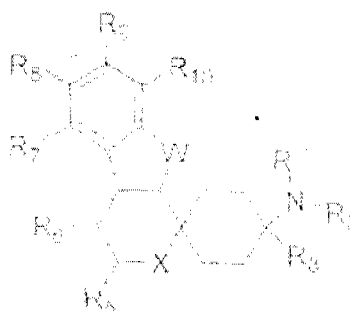
GRUNENTHAL GMBH

DIVISION DE SOLICITUD

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania, me permito manifestar que conforme a lo establecido en Art. 36 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, solicitamos a su Despacho tener en cuenta que se procede a **DIVIDIR** la solicitud en referencia fraccionándose en dos, sin que esta implique una ampliación de la protección que corresponde a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

1. Enmiendas relacionadas a ambas solicitudes (original y divisoria)

1.1 Las reivindicaciones enmendadas de la solicitud original, así como también de la solicitud divisoria se encuentran dentro del ámbito de la reivindicación 1 original de la solicitud PTC (PCT/EP2003/012305 - WO 2004/043967) que se refiere a derivados de ciclohexano espirocíclico de la fórmula general I



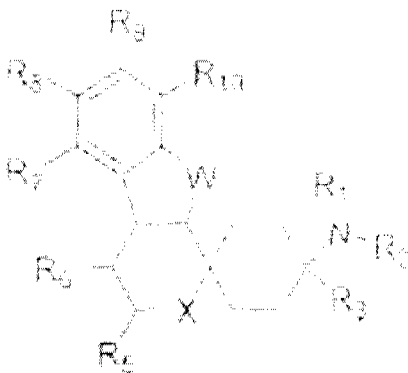
en donde X puede denotar O, S, SO, SO₂ o NR₁₇.

380-380

La división debiera proceder junto a la definición de X.

La solicitud original se debiera proseguir aún más con un pliego de reivindicaciones en donde X puede ser O, S, SO o SO₂ (pero no NR¹⁷) (= "espiroéteres"), mientras que la solicitud divisoria se debiera proseguir aún más con un pliego de reivindicaciones en donde X puede ser R¹⁷ (pero no O, S, SO o SO₂) (= "espiroaminas").

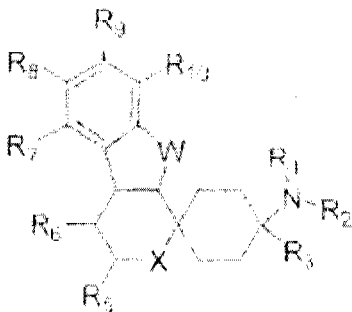
Presente solicitud



en donde X puede denotar O, S, SO, SO₂ o NR¹⁷

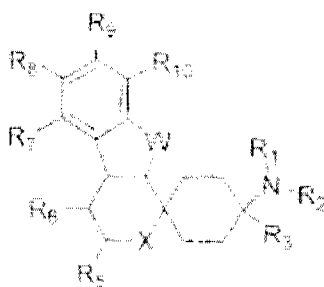


solicitud original
(espiroéteres,
nuestra ref. N° GRA 3166-CO)



en donde X puede denotar O, S, SO
o SO₂

solicitud divisoria
(espiroaminas,
nuestra ref. N° GRA 3166-CO-T1)



en donde X puede denotar NR¹⁷

1.2 Todas las otras definiciones de los residuos de la fórmula general I, es decir, R1 a R10, W, etc., serán básicamente retenidas en el texto de la redacción original de la solicitud colombiana de patente, es decir, las reivindicaciones que fueron

381-291

presentadas al ingresar la etapa nacional (pero considerando el ítem 4 de más adelante).

A este respecto, "básicamente" significa que, al analizar las reivindicaciones, hemos notado algunas deficiencias e inconsistencias menores que nos gustaría corregir durante la división de la solicitud.

1.3 Junto a éste encontrarán dos pliegos de reivindicaciones de patentes, cada una de las cuales se basa en el pliego de reivindicaciones de la solicitud PTC enmendada durante la etapa internacional (con respecto a R1 y R2), es decir, presentada al ingreso de la etapa nacional en Colombia.

Con el objeto de facilitar su revisión, todas las enmiendas han sido efectuadas en forma de modificaciones con respeto al pliego de reivindicaciones presentado al ingreso de la etapa nacional colombiana.

La materia de las reivindicaciones de patente 1 a 17 para la solicitud original se ha limitado a derivados de ciclohexano espirocíclico de la fórmula I, en donde **X** denota **O, S, SO o SO₂**, su preparación y uso. Por consiguiente, la solicitud original se dirige a "espiroéteres" solamente.

La materia del pliego de reivindicaciones de patente 1 a 18 de la solicitud divisoria se ha limitado a derivados de ciclohexano espirocíclico de la fórmula I, en donde **X** denota **NR₁₇**, su preparación y uso. Por consiguiente, la solicitud divisoria se dirige a "espiroaminas" solamente.

En consecuencia, las reivindicaciones referidas a compuestos individuales ejemplificados (reivindicaciones 12 y 13, respectivamente) se han limitado de modo que en la solicitud original se reivindican espiroéteres ejemplificados, y la solicitud divisoria reivindica espiroaminas ejemplificadas.

Tengan a bien notar que para remediar las deficiencias e inconsistencias antedichas (cf. ítem 1.2 anterior), ambos pliegos de reivindicaciones han sido objeto de otras enmiendas en que la expresión "**C1-3 alquilo**" ha sido complementada por la expresión "**, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado**". Esta enmienda está plenamente sustentada en la descripción (cf. WO 2004/043967, página 7).

302 385

2. Otras enmiendas específicas a la solicitud divisoria

En cuanto se refiere al pliego de reivindicaciones de la solicitud divisoria, se han insertado 12 nuevas reivindicaciones que apuntan a una modalidad preferida de un compuesto de la fórmula I. Esta enmienda también está plenamente respaldada por la descripción (cf. WO 2004/043967, páginas 12-14).

Además, en la reivindicación 13 enmendada, los nombres IUPAC de dos de los compuestos han sido corregidos en base a las estructuras químicas de los compuestos 42 y 53 divulgados en la descripción de WO 2004/043967:

(i) "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]fluoro[2,3-c]piridin citrato"
ha sido reemplazado por

"1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridin citrato"
(compuesto 42)

Y

(ii) "1,1-(3-dimetilamino-3-benzilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-ditiofluoreno"
ha sido reemplazado por
"1,1-(3-dimetilamino-3-benzilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno"
(compuesto 53).

3. Otra evidencia experimental

Adjunto al presente encontrarán un resumen de otros compuestos ejemplificados que han sido sintetizados y probados para su afinidad ORL1 en el intertanto, lo cual corresponde, básicamente, al resumen de compuestos ejemplificados ya proporcionados por nosotros.

En vista de la división de la presente solicitud en espiroésteres y espiroaminas, el resumen de compuestos ejemplificados se ha dividido en dos partes.

383 383

Tengan a bien notar que la actividad de dichos otros compuestos ejemplificados fue medida a una concentración de prueba comparativamente baja de 1 μ M. Los compuestos que inhiben al receptor ORL-1 a 1 μ M en al menos 15% o los compuestos que inhiben un valor K_i de menos de 10 μ M fueron catalogados como activos ("+"). A este respecto, nótese que sólo 5 de los aproximadamente 1,000 compuestos fueron calificados como inactivos ("-") de acuerdo a esta definición; no se analizó si estos compuestos exhiben una actividad suficiente a una mayor concentración de prueba.

Estos completos datos experimentales brindan evidencia de que el problema presentado (actividad contra el receptor ORL-1) se soluciona en toda el área reivindicada tanto para la solicitud original como para la solicitud divisoria.

ANEXO

1. Formulario Único de División de Solicitud de Patente que contiene solicitud original, solicitud divisional y compuestos ejemplificados.
2. Diskette que contiene compuestos ejemplificados.

Atentamente,

**HUMBERTO RUBIO CAMACHO****C.C. 17'192.062 de Bogotá****T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura****COD. 4134**

05/1249/P000287

5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-044351- -00006-0000

Fecha: 2009-10-13 15:00:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

SOLICITUD DE:

☒ Conversión

Fusión

☒ Patente de Invención
Registro de Diseño Industrial

Patente de Modelo de Utilidad
Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

SOLICITANTE Nombre: **GRUNENTHAL GmbH**
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

CONVERSION

DIVISION

FUSION

Expediente No.: _____ Expediente No.: **05-044.351** Expediente No.: _____

De: _____ No. de divisionales: **1** _____

A: _____ _____

Comprobante de pago No. **09-75,279** Fecha: **6 DE OCTUBRE DE 2009**

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Copia autentica reposa en el Expediente No 05-003.430**
- ☒ Certificado de Existencia y Representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. **Copia autentica reposa en el Expediente No 05-003.430**
- ☒ Copia de la solicitud original.
- ☒ Copia de la solicitud divisional.
- ☒ Diskette que contiene Compuestos ejemplificados.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de la
Judicatura

Baj

PARA USO EXCLUSIVO DE
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO **HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

NIT : 800176089-2

SOLICITUD DIVISION
PATENTE No.: 05-044.351

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 75,279
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-044351 - 00006-0000

Fecha: 2009-10-13 15:00:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA	ABOGCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104934454	06/10/2009	7,306,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

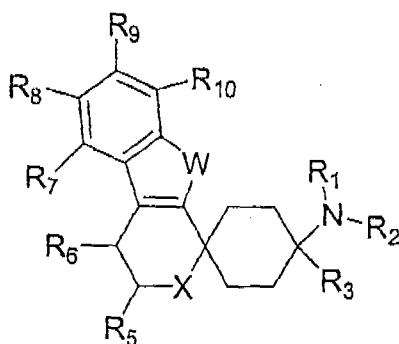
SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la fórmula general I



I

caracterizados porque

R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan H, C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o CHO;

O los radicales R^1 y R^2 juntos representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$

en donde R^{11} denota H; C_{1-5} -alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; C_{3-8} -ciclo alquilo, en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, C_{3-8} -ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C_{1-3} -alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son en cada caso mono o polisustituidos o no sustituidos;

R^3 representa C_{1-5} -alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; C_{3-8} -ciclo alquilo, en

337-777

cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido; arilo o C₃₋₈-ciclo alquilo que son unidos vía [sic] grupo C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son en cada caso no sustituido o mono o polisustituido;

W representa NR⁴, O o S

10 y

R⁴ representa H; C₁₋₅-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo, o heteroarilo, en cada caso sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o ciclo alquilo que son unidos vía a C₁₋₃-alquilo grupo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; COR¹²; SO₂R¹²,

20

en donde R¹² denota H; C₁₋₅-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; C₃₋₈-ciclo alquilo, en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, C₃₋₈-ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son en cada caso mono o polisustituido o no sustituido; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

30

R⁵ representa =O; H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₁₋₅-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-ciclo alquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o

35

388

polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituido o mono o polisustituido;

R⁶ representa H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-ciclo alquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituido o mono o polisustituido;

o R⁵ y R⁶ juntos denotan(CH₂)_n, donde n = 2, 3, 4, 5 o 6, en donde átomos de hidrógeno individuales también pueden ser reemplazados por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o C₁₋₅-alquilo;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ independientemente uno de otro representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, SO₂NH₂, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alquilo, C₃₋₈-ciclo alquilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituido o mono o polisustituido;

en donde R¹³ denota H; C₁₋₅-alquilo en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-ciclo alquilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o

339

mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituido o mono o polisustituido;

R¹⁴ y R¹⁵ independientemente uno a otro denotan H; C₁₋₅-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; o C₃₋₈-ciclo alquilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-ciclo alquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituido o mono o polisustituido;

20

o R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

25

en donde R¹⁶ denota H; C₁₋₅-alquilo saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

30

X representa O, S, SO, o SO₂;

35

R¹⁷ representa H; C₁₋₅-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado; COR¹² o SO₂R¹²,

en la forma del racemato; los enantiómeros, diastereómeros, mezclas del enantiómero o diastereómeros o un enantiómero o diastereómero individual; las bases

u

y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables.

2. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, caracterizados en que R^3 representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el anillo.
3. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^5 representa H, C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido o $COOR^{13}$ y R^6 denota H o C_{1-5} -alquilo.
4. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente uno a otro, representan H; C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.
5. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, caracterizados porque W representa NR^4 , O o S y X denota O, S, SO, o SO_2 , R1 y R^2 , independientemente uno a otro, representan H; C_{1-4} -alquilo, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o CHO
 R^3 representa $(CH_2)_n$ -arilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el arilo, donde $n = 0 - 2$,
 R^4 representa H; C_{1-3} -alquilo, mono o polisustituido o no sustituido; $CO(CH_2)_mH$, donde $m = 0$ a 2, y/o
 R^5 y R^6 , en cada caso, representa H y/o
 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente uno a otro, representan H; C_{1-5} -alquilo, OC_{1-3} -alquilo, en cada caso ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3 ,

OH, SH, SCH₃, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, SO₃H, SO₂NH₂, piridilo o fenilo.

6. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-5, caracterizados porque R¹ y R² independientemente uno a otro denotan H o CH₃, en donde R¹ y R² no denotan simultáneamente H.
7. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque R³ denota fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el anillo,
- en particular
- fenilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-etilofenilo, 3-etilofenilo, 4-etilofenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-ter-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2-

392
395

metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo, preferiblemente y particularmente fenilo, bencilo, fenetilo, 4-fluorofenilo y 3-fluorofenilo.

- 5 8. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, caracterizados porque W representa NR^4 y X denota O,
 R^1 y R^2 , independientemente uno a otro, representa H; C_{1-4} -alquilo, ramificado o no ramificado, mono o
10 polisustituido o no sustituido; o CHO R^3 representa $(\text{CH}_2)_n$ -arilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el arilo, donde $n = 0 - 2$,
 R^4 representa H; C_{1-3} -alquilo, mono o polisustituido o no sustituido; $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{H}$, donde $m = 0$ a 2,
15 R^5 y R^6 en cada caso representa H y/o
 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente uno de otro, representa H; C_{1-5} -alquilo, OC_{1-3} -alquilo, en cada caso ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3 ,
20 OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , COOH , COOCH_3 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.
9. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, caracterizados porque
25 el radical R^5 representa H, CH_3 , COOH , COOCH_3 o CH_2OH
el radical R^6 representa H
los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H
o
30 uno de los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representa H; C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , COOH , COOCH_3 , NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo, mientras los otros radicales denotan H,
35 o dos de los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} independientemente uno a otro representa H; C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; F,

393-10

Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, SO₃H, SO₂NH₂, piridilo o fenilo, mientras los otros radicales denotan H.

- 5 10. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-9, caracterizados porque R¹ y R² denotan CH₃, y R³ denota fenilo.
- 10 11. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-10, caracterizados porque W denota NR⁴, en donde R⁴ representa H, CH₃, C₂H₅, acetilo, fenilo, bencilo o COR¹², y X denota O.
- 15 12. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-11 del grupo caracterizados porque comprenden
- 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol hidrocioruro
- 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol hemicitrato
- 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9-azafluoreno hemicitrato
- 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetrahidro-2-tia-9- citrato de azafluoreno
- 25 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9-tiafluoreno L-tartrato
- 1,1-(3-dimetilamino 3-(4-fluorofenilo)pentametileno)-3,4-dihidro-1H-2-oxa-9- triflato de tiafluoreno
- 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9- hemicitrato de dioxfluoreno
- 30 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol hidrocioruro
- 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3-metilo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol citrato
- 35 6-bromo-1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3-metilo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol hemicitrato

- ✓ 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3-metilo-6-nitro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol citrato
- ✓ 6-cloro-1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3-metilo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol citrato
- 5 1 3,9-dimetilo-1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol citrato ✓ 1,1-(3-dimetilamino 3-(4-fluorofenilo)pentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano[3,4-b]indol hemicitrato ✓ 1,1-(3-dimetilamino 3-(3-fluorofenilo)pentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano[3,4-b]indol hemicitrato
- 10 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol hemicitrato
- ✓ 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-6-metilo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol hemicitrato
- 15 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-9-fenilo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol citrato
- 1,1-(3-metilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano [3,4-b] indol hemicitrato
- ✓ 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-6-fluoro-3-metilo-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano [3,4-b] indol hemicitrato
- 20 3,6-dimetilo-1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano [3,4-b] indol hemicitrato
- ✓ 3,6-dimetilo-1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano [3,4-b]indol citrato
- 25 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3-metilo-9-fenilo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol citrato
- 1,1-(3-dimetilamino 3-(4-fluorofenilo)pentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-2-tia-9- metanesulfonato de
- 30 azafluoreno ! 1,1-(3-dimetilamino 3-(3-fluorofenilo)pentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-2-tia-9-metanesulfonato de azafluoreno 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3,4-dihidro-1H-9-oxa-2-tiafluoreno citrato 6,6-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,2,3,4,4a,6,7,11c-octahidro-5-oxa-7-azabenzocfluoreno
- 35 citrato 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-6-bromo-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b] indol hemicitrato

1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-pirano[3,4-b]indol-6-ol citrato

5 ✓ 1,1-(3-metilamino 3-fenilopentametileno)-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol hemicitrato

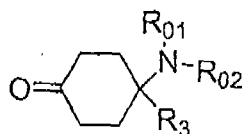
✓ 1,1-(3-dimetilamino 3-(4-fluorofenilo)pentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-ditiafluoreno metanesulfonatd | 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-ditiafluoreno citrato | 1,1-(3-dimetilamino 3-fenilopentametileno)-1,3,4,9-tetra-hidro-2-tia-9-aza-fluoreno 2-oxide citrato | en forma del racemato; el enantiómero, diastereómeros, mezclas del enantiómero o diastereómeros o un enantiómero o diastereómero individual; las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables.

10

15

13. Un proceso para la preparación de derivados de ciclohexano espirocíclico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque un aducto de la fórmula general A

20

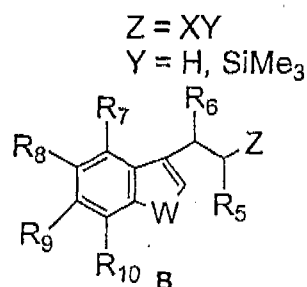


A

en donde los radicales R^{01} y R^{02} tienen el significado dado por R^2 y adicionalmente puede representar un grupo protector, que reacciona al agregar ácido o esteres trimetilsilil de éstos, por ejemplo éster trimetilsilil de ácido trifluorometanesulfónico, ácido trifluorometanesulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado, por ejemplo dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, éter dietilo o nitrometano, con un aducto de la fórmula general B

25

30



en los radicales R^1-R^{10} tienen los significados dados en la reivindicación 1.

5 14. Un proceso para la preparación de derivados de
 ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, en la
 cual X denota SO o SO₂, caracterizado porque un
 ciclohexano espirocíclico en el cual X denota S es
 oxidado con ayuda de un agente oxidante, por ejemplo
 10 H₂O₂.

15 15. Un medicamento compuesto de al menos un derivado de
 ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones
 1 a 12, opcionalmente en la forma de su racemato, los
 estereoisómeros puros, en particular enantiómero y
 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla
 deseada; en la forma de sus ácidos o bases o en forma de
 sus sales, en particular las sales fisiológicamente
 20 aceptables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente
 aceptables; o en la forma de sus solvatos, en particular
 los hidratos, y opcionalmente compuestos de aditivos y/o
 sustancias auxiliares y/o compuestos activos adicionales
 apropiados.

25 16. Uso de un derivado de ciclohexano espiro cíclico de una
 de las reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente en la
 forma de su racemato, los estereoisómeros puros, en
 particular enantiómeros y diastereómeros, en cualquier
 proporción de mezcla deseada; en la forma de sus ácidos
 30 o bases o en la forma de sus sales, en particular las
 sales fisiológicamente aceptables o sales de ácidos o
 cationes fisiológicamente aceptables; o en la forma de

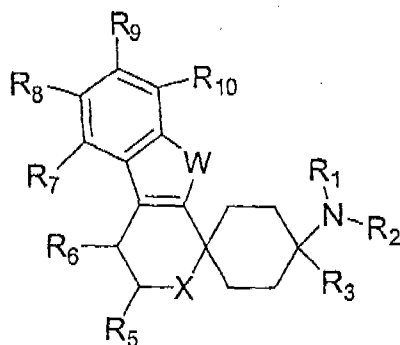
397

sus solvatos, en particular los hidratos; para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico.

- 5 17. Uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1 a 12 caracterizado en que se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, mal de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, problemas del aprendizaje y memoria (como un nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, zumbido en oídos, prurito, migraña, sordera, deficiencia de motilidad intestinal, deficiencia en ingesta alimenticia, anorexia, obesidad, deficiencias locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como un relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para co-administración con tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para diuresis o anti-natriuresis, anxiolisis, para la modulación de actividad motora, para la modulación de secreción neurotransmisora y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síndromes de abstinencia y/o para reducir la potencial adicción a opioides.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

Reivindicaciones

1. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la fórmula general I



I

caracterizados porque

R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan H, C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o CHO;

o los radicales R^1 y R^2 juntos representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$

en donde R^{11} denota H; C_{1-5} -alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; C_{3-8} -cicloalquilo, en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; arilo-, o heteroarilo, en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o no sustituido; o arilo, C_{3-8} -cicloalquilo o heteroarilo que se unen vía C_{1-3} -alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son en cada caso mono o polisustituido o no sustituido;

R^3 representa C_{1-5} -alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; C_{3-8} -cicloalquilo, en cada caso saturado o insaturado, mono o polisustituido o

399303

no sustituido; arilo, en cada caso no sustituido o mono
o polisustituido; arilo o C₃₋₈-cicloalquilo los que
están unidos vía [sic] el grupo C₁₋₃-alquilo, saturado o
insaturado, ramificado o no ramificado, y are en cada
5 caso no sustituido o mono o polisustituido;

W representa NR⁴, O o S

Y

10

15

R⁴ representa H; C₁₋₅-alquilo, saturado o insaturado,
ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o
polisustituido; arilo, o heteroarilo, en cada caso
sustituido o no sustituido; arilo, heteroarilo o
cicloalquilo los que están unidos vía un grupo C₁₋₃-
alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no
ramificado, y son en cada caso mono- o
polisustituido o no sustituido; COR¹²; SO₂R¹²,

20

25

30

en donde R¹² denota H; C₁₋₅-alquilo, en cada caso
saturado o insaturado, ramificado o no
ramificado, mono o polisustituido o no
sustituido; C₃₋₈-cicloalquilo, en cada caso
saturado o insaturado, mono o polisustituido o no
sustituido; arilo-, o heteroarilo, en cada caso
mono o polisustituido o no sustituido; o arilo,
C₃₋₈-cicloalquilo o heteroarilo que se unen vía C₁₋₃-
alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no
ramificado, y son en cada caso mono- o
polisustituido o no sustituido; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

35

R⁵ representa =O; H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₁₋₅-alquilo,
saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-cicloalquilo,
saturado o insaturado, no sustituido o mono o
polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o
mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-cicloalquilo o

heteroarilo que se unen vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituidos o mono o polisustituidos;

5 R⁶ representa H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-cicloalquilo o heteroarilo que son unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituidos o mono o polisustituidos;

15 o R⁵ y R⁶ juntos denotan (CH₂)_n, donde n = 2, 3, 4, 5 ó 6, en donde átomos individuales de hidrógeno también pueden ser reemplazados por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o C₁₋₅-alquilo;

20 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ independientemente uno de otro representan H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, SO₂NH₂, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo, C₃₋₈-cicloalquilo o heteroarilo que están unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, y son no sustituidos o mono o polisustituidos;

30 en donde R¹³ denota H; C₁₋₅-alquilo en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-cicloalquilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo-, o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o arilo,

35

401 201

C₃₋₈-cicloalquilo o heteroarilo, los que están
unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado,
ramificado o no ramificado, y son no
sustituídos o mono o polisustituídos;

5

R¹⁴ y R¹⁵ independientemente uno de otro denotan
H; C₁₋₅-alquilo, en cada caso saturado o
insaturado, ramificado o no ramificado, no
sustituído o mono o polisustituído; o C₃₋₈-
cicloalquilo, en cada caso saturado o
insaturado, no sustituído o mono- o
polisustituído; arilo-, o heteroarilo, no
sustituído o mono o polisustituído; o arilo,
C₃₋₈-cicloalquilo o heteroarilo, los que están
unidos vía C₁₋₃-alquilo, saturado o insaturado,
ramificado o no ramificado, y son no
sustituídos o mono o polisustituídos;

10

15

20

o R¹⁴ y R¹⁵ juntos forman CH₂CH₂OCH₂CH₂,
CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

25

en donde R¹⁶ denota H; C₁₋₅-alquilo
saturado o insaturado, ramificado o no
ramificado, no sustituído o mono o
polisustituído;

X representa NR¹⁷;

30

R¹⁷ representa H; C₁₋₅-alquilo, saturado o
insaturado, ramificado o no ramificado; COR¹² o
SO₂R¹²,

35

en la forma del racemato; los enantiómeros,
diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o
diastereómeros o un enantiómero o diastereómero
individual; las bases y/o sales de ácidos o cationes
fisiológicamente aceptables.

2. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el anillo.
3. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^5 representa H, C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido o $COOR^{13}$ y R^6 denota H o C_{1-5} -alquilo.
4. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} independientemente uno a otro representan H; C_{1-5} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.
5. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, caracterizados porque W representa NR^4 , O o S y X denota NR^{17} , R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representa H; C_{1-4} -alquilo, ramificado o no ramificado, mono o polisustituido o no sustituido; o CHO R^3 representa $(CH_2)_n$ -arilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el arilo, donde $n = 0 - 2$, R^4 representa H; C_{1-3} -alquilo, mono o polisustituido o no sustituido; $CO(CH_2)_mH$, donde $m = 0$ a 2, y/o R^5 y R^6 en cada caso representan H y/o R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} independientemente uno de otro representan H; C_{1-5} -alquilo, OC_{1-3} -alquilo, en cada caso ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.

403, 103

6. ✓ Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-5, caracterizados porque R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, denotan H o CH_3 , en donde R^1 y R^2 no denotan simultáneamente H.

7. ✓ Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque R^3 denota fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido en el anillo,

en particular

fenilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorofenilo,
15 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo,
4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo,
3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 2-
cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-
metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-
20 metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-
trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-
trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-
etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo,
2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-
25 diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo,
2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-
difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo,
2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-
4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-
30 clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-ter-butilfenilo,
4-fluoro-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-
bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-
trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-
metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo,
35 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2-
metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo ó 4-bromo-2-

404

metilfenilo, particularmente preferible fenilo, bencilo, fenetilo, 4-fluorofenilo y 3-fluorofenilo.

8. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la
5 reivindicación 1, caracterizados porque W representa NR^4
y X denota NH o NCOR^{12} ,
 R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representa H; C_1 -
4-alquilo, ramificado o no ramificado, mono o
polisustituido o no sustituido; o CHO
10 R^3 representa $(\text{CH}_2)_n$ -arilo, en cada caso no sustituido o
mono o polisustituido en el arilo, donde $n = 0 - 2$,
 R^4 representa H; C_{1-3} -alquilo, mono o polisustituido o no
sustituido; $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{H}$, donde $m = 0$ a 2,
 R^5 y R^6 en cada caso representan H y/o
15 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente uno de otro,
representan H; C_{1-5} -alquilo, OC_{1-3} -alquilo, en cada caso
ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no
sustituido o mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, CF_3 ,
OH, SH, SCH_3 , OCH_3 , NH_2 , COOH, COOCH_3 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 ,
20 SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o fenilo.

9. Derivados de ciclohexano espirocíclico de la
reivindicación 1, caracterizados porque
25 el radical R^5 representa H, CH_3 , COOH, COOCH_3 o CH_2OH
el radical R^6 representa H
los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H
o
uno de los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representa H; C_{1-5} -
30 alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o
mono o polisustituido; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , COOH,
 COOCH_3 , NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , piridilo o
fenilo, mientras que los otros radicales denotan H,
ó
35 dos de los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente
uno de otro, representan H; C_{1-5} -alquilo, ramificado o no
ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido; F,

405 605

Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, SO₃H, SO₂NH₂, piridilo o fenilo, mientras los otros radicales denotan H.

- 5 10. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-9, caracterizados porque R¹ y R² denotan CH₃, y R³ denota fenilo.
- 10 11. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-10, caracterizados porque W denota NR⁴, en donde R⁴ representa H, CH₃, C₂H₅, acetilo, fenilo, bencilo o COR¹², y X NH o NCOR¹².
- 15 12. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-11, caracterizados porque W denota NR⁴, R¹ y R² denotan CH₃, R³ denota fenilo, bencilo, fenetilo, 3-fluorofenilo ó 4-fluorofenilo, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan H, y X representa NCOR¹².
- 20 13. Derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-12 del grupo caracterizado porque comprende
- 25 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-dihidrocloruro de diazafluoreno
- 30 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-hidrocloruro de diazafluoreno
- 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-metil-3,4-dihidro-1H-2,9- citrato de diazafluoreno
- 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-metil-3,4-dihidro-1H-2,9-citrato de diazafluoreno
- 4,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-2,9-citrato de diazafluoreno
- 2-acetil-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-2,9-citrato de diazafluoreno
- 35 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3-metil-3,4-dihidro-1H-2,9-citrato de diazafluoreno

Long Benel
copied & amended
pasado
a Tolo

406 006

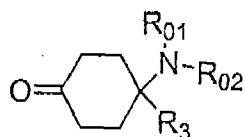
- ✓ 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-2,9- dihidrochloruro de diazafluoreno
- ✓ 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]citrato de piridino
- 5 ✓ (3S)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-3-metoxicarbonil-1H-2,9-citrato de diazafluoren citrato
- ✓ (3S)-1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno-3-citrato de metanol
- 10 1,1-(3-dimetilamino-3-feniletíl-pentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno
- 1,1-(3-dimetilamino-3-bencilpentametileno)-3,4-dihidro-1H-2,9-diazafluoreno

15

en la forma del racemato; los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereómeros o un enantiómero o diastereómero individual; las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables.

20

14. ✓ Proceso para la preparación de derivados de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por un aducto de la fórmula general A



A

25

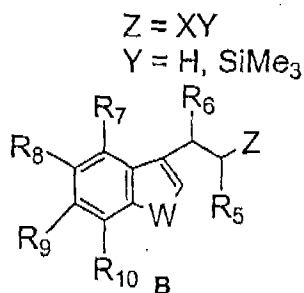
en donde los radicales R⁰¹ y R⁰² tienen el significado dado para R² y, además, pueden representar un grupo protector, se hace reaccionar, al agregar ácido o esteres de trimetilsilil de los mismos, por ejemplo éster de trimetilsilil de ácido trifluorometanesulfónico, ácido trifluorometanesulfónico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado, por ejemplo dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo,

30

407 007

acetonitrilo, dietil éter o nitrometano, con un aducto de la fórmula general B

5



en donde los radicales R^1-R^{10} tienen el significado dado en la reivindicación 1.

- 10 15. Proceso para la preparación de derivados de ciclohexano espirocíclico de la reivindicación 1, en donde X denota NR^{17} y R^{17} denota COR^{12} o SO_2R^{12} , caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de ciclohexano espirocíclico en donde X denota NH, con la adición de base, por ejemplo, trietilamino. con un anhídrido o un cloruro ácido, preferiblemente bajo irradiación de microondas.

- 15 16. Un medicamento caracterizado porque comprende al menos un derivado de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1 a 13, opcionalmente en forma de su racemato, los estereoisómeros puros, en particular enantiómero y diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada; en la forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente aceptables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables; o en la forma de sus solvatos, en particular los hidratos, y opcionalmente compuestos de aditivos y/o sustancias auxiliares y/u otros compuestos activos adecuados.

25 30

17. Uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1 a 13, opcionalmente en la

408-408

- 5 forma de su racemato, los estereoisómeros puros, en particular enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada; en la forma de sus ácidos o bases o en la forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente aceptables o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables; o en la forma de sus solvatos, en particular los hidratos; para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico.
- 10
18. 15 Uso de un derivado de ciclohexano espirocíclico de una de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizado en que se usa para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, mal de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, problemas del aprendizaje y memoria (como un nootrópico), síndromes de abstinencia, 20 abuso y/o dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, zumbido en oídos, prurito, migraña, sordera, deficiencia de motilidad intestinal, deficiencia en ingesta 25 alimenticia, anorexia, obesidad, deficiencias locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como un relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para co-administración con tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para diuresis o anti-natriuresis, 30 ansiolisis, para la modulación de actividad motora, para la modulación de secreción neurotransmisora y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síndromes de abstinencia y/o para reducir la potencial 35 adicción a opioides.

410

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO.

ASUNTO	Radicación	05044351
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	454
	Folios	005

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/012305
Fecha de Presentación Internal.	05-11-2003.

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:

Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 5 a 96 (como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 97 a 111 (como se radicó inicialmente)
	Folios: 164 a 167 Modificado en fase internal (reivindicaciones 1-3).
	Folios: 255 a 269 Segunda Modificación.
<u>Prioridad:</u>	Folios: 114 a 147 (11-11-2002 , DE10252667.2).
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios: 229 a 238 .

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 255 a 259

Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486 y art. 22 Tratado PCT)

Las modificaciones realizadas sobre la solicitud (capítulo reivindicatorio solicitud original de los folios 386 a 397 y el capítulo reivindicatorio de la divisional de los folios 398 a 408 con número de radicación 05044351-1) presentadas el día 13-10-

Exp 2005 044351

411 411

2009 no son aceptadas por parte de este Despacho por las siguientes razones:

- La materia reclamada en el capítulo reivindicatorio solicitud original de los folios 386 a 397 (Reivindicaciones 1-17) y el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional de los folios 398 a 408 (reivindicaciones 1-18) , se encuentra incluida dentro de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio presentado con fecha del 16-07-2009 de los folios 255 a 269.

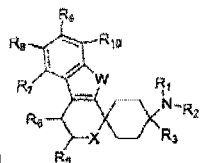
Por lo tanto como quiera que no se acepta el capítulo reivindicatorio de los folios 386 a 397 y el capítulo reivindicatorio de la divisional 05044351-1 de folios 398 a 408, esta Dependencia se pronunciará sobre el capítulo reivindicatorio inmediatamente anterior de los folios 255 a 269.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE CICLOHEXANO ESPIROCICLICOS"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de ciclohexano espirociclicos.

Reivindicaciones 1- 12,17-18 : Derivados de ciclohexano espirociclicos de



fórmula I

Reivindicaciones 13-15: Un procedimiento para elaborarlo.

Reivindicación 16 : Un medicamento que lo contiene y/o en forma opcional con otras sustancias activas.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que actúen sobre el sistema nociceptina/receptor ORL1, útiles en el tratamiento del dolor (agudo, neuropático o crónico), tratamiento en estados de ansiedad, del estrés, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, abuso y dependencia del alcohol, entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de ciclohexano espirociclicos, procedimientos para elaborarlos y medicamentos que los contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D491/10, C07D495/10, C07D493/10, C07D411/10 ,A61K31/407, A61P25/00.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio carece de claridad por las siguientes razones :

Para la reivindicación 1 se encuentran los siguientes errores y por tal motivo le resta claridad a la solicitud:

- Cuando se define a R^1 y R^2 (folio 255) se encuentra el término arilo cicloalquilo C_{3-8} . Se debe corregir por arilo₁ cicloalquilo C_{3-8} .
- Para la definición de R^{12} (Folio 256) se encuentran los términos poli-sistuido y C_{3-8} -cicloalquilo . Se deben corregir por poli-sustituido y por cicloalquilo C_{3-8}
- Para la definición de los sustituyentes de alquilo (folio 258, línea 24) se encuentra el término $Si(CH_2- C_{3-8}$ -cicloalquilo) . Se debe corregir por $(Si(CH_2$ -cicloalquilo $C_{3-8})$.
- Se encuentran términos que no son claros (folio 258, líneas 17-18, 23 y folio 259, líneas 5-7,) como por ejemplo :

$C(=O)Cl$ -6alquilo?, $C(=S)Cl$ -6alquilo?, $C(=O)Cl$ -6alquilo-arilo?, $C(=S)Cl$ -6alquilo-arilo?, $PO(OCl$ -6 alquilo) $_2$?, $Si(Cl$ -6-alquilo) $_3$?. Al revisar la descripción encontramos que estos son : $C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $C(=S)$ alquilo C_{1-6} , $C(=O)$ alquilo C_{1-6} -arilo , $C(=S)$ alquilo C_{1-6} -arilo, $PO(O$ -alquilo $C_{1-6})_2$, $Si(alquiloC_{1-6})_3$. Se solicita realizar la corrección respectiva.

- Para el folio 258, donde se empiezan a definir los sustituyentes para alquilo se sugiere mejorar la traducción de la siguiente manera:

Líneas (9-10) Caracterizado porque en conexión con "alquilo" , el término "sustituido" se entiende como la sustitución

Líneas (26-27) en conexión con "arilo, heteroarilo y cicloalquilo" , el término "mono o polisustituido" se entiende como una mono o polisustitución

- Para la reivindicación 13 se encuentra un error en donde dice " donde los restos R^1 - R^0 " . Se debe corregir por " R^1 - R^{10} " .
- Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras ya que se reclama nuevamente el derivado de ciclohexano espirocíclico por que se usa para elaborar un medicamento. Sin embargo esta no es una característica técnica esencial del compuesto reclamado. Por lo tanto dichas reivindicaciones deben ser eliminadas.

Concisión

Aun existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para los radicales R_1 - R_{10} especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados. Se le sugiere al solicitante tener en cuenta para tales efectos las tablas anexas de los folios 270 a 378 y los compuestos de la reivindicación 12. para la respectiva restricción de la solicitud .

Dentro de la reivindicación 1 se encuentran términos no concisos para cuando se definen los sustituyentes de alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo en los (folios 258-259) como por ejemplo :

- NH -alquilo, NH -alquil-aril, NH -alquil-heteroaril, NH -alquil- OH , $N(alquilo)_2$, $N(alquilo$ -arilo) $_2$, S -alquilo, alquilo y así muchos más : no se define para el

413
413

grupo alquilo el número de átomos de carbono que puede llegar a tener. Se le sugiere al solicitante para este punto introducir dentro de la reivindicación 1 enseguida de la definición dada para el grupo cicloalquilo del folio 254, la definición dada en la descripción para el grupo alquilo del folio 12 de la siguiente manera :

En donde:

En conexión con alquilo se entiende como alquilo C₁₋₅ y abarca restos de hidrocarburo saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, sustituido en forma individual o múltiple."

- Cuando se define arilo en el folio 254, no se establece el número de átomos de carbono que los conforman, ni el número de anillos que lo pueden llegar a conformar. El término "al menos" no define de manera concisa este término. Se le sugiere al solicitante de acuerdo a la divulgado en la descripción (Ver folio 13) y en los ejemplos delimitar el grupo arilo a fenilo o naftilo
- La reivindicación 16 no es concisa porque existen múltiples posibilidades de medicamentos obtenidos de combinar el compuesto de fórmula I con otras sustancias activas. Adicionalmente este Despacho no encuentra evidencia técnica dentro de la descripción que demuestre que dichas combinaciones generen un efecto sorprendente (sinergismo, disminución de efectos colaterales etc...) Para esta reivindicación se le requiere al solicitante lo siguiente:

Eliminar la frase "en forma opcional, otras sustancias activas" (de las líneas 15-16).

Eliminar el término "sustancias accesorias", ya que para fines prácticos las sustancias accesorias y sustancias auxiliares serían equivalentes"

Respuesta a los argumentos del solicitante:

Se aceptan los argumentos expuestos por el solicitante de los folios 229-238, en donde se evidencia la unidad inventiva y el nivel inventivo de la solicitud. Sin embargo la actual solicitud para su nuevo capítulo reivindicatorio, aún presenta deficiencias por claridad y concisión tal como se evidenció anteriormente las cuales deben ser superadas.

Adicionalmente las tablas aportadas por el solicitante de los folios 270 a 378, se encuentran en inglés. Se recuerda que estas deben venir en español.

Conclusión:

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 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.

414 414

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.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E) .

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 MAR 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 015	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--