

1518

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-040051 - 00005-0000

Fecha: 2009-10-23 17:06:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Re: Expediente No. 05.040.051

Solicitud de patente de invención titulada:

**“COMPUESTOS DE PURINA PARA ENFERMEDADES LIGADAS A LA
MEDIACIÓN DE LOS RECEPTORES CANABINOIDES”.**

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

Nuestra Ref: P2005/000046

RESPUESTA AL OFICIO No. 8730,
NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 230,
DE FECHA 31 DE JULIO DE 2009.
(SEGUNDO 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. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo y del cual se ha eliminado la Reivindicación 11.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2519
2519

2. a- El Examinador sugiere un nuevo título para la presente solicitud.

b- Atendiendo la sugerencia del Examinador el título ha sido modificado a
**“COMPUESTOS DE PURINA PARA ENFERMEDADES LIGADAS A LA
MEDIACIÓN DE LOS RECEPTORES CANABINOIDES”**

3. a- El Examinador insiste en que algunos términos en el Capítulo Descriptivo son excesivamente amplios (arilo y heteroarilo). El Examinador anota que en ninguno de los sustituyentes de la Reivindicación 1 se especifica el número de átomos de los anillos heteroarilo o arilo que pueden ser empleados en cada posición.

b- En respuesta, llamo respetuosamente la atención del señor Examinador al hecho que la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo, específicamente en la página 4, líneas 19-20, define arilo como un anillo aromático de 6 a 10 miembros y heteroarilo como un sistema aromático de 5 a 10 miembros que puede estar opcionalmente sustituido. Es decir, para cualquiera de los radicales mencionados en la Reivindicación 1 que incluyan arilo o heteroarilo como posible sustituyente, debe entenderse arilo como un anillo aromático de 6 a 10 miembros y heteroarilo como un sistema aromático de 5 a 10 miembros respectivamente.

Por lo tanto, considero superada la objeción de claridad elevada en contra de la Reivindicación 1.

4. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 11 no es clara por cuanto comprende un amplio número de compuestos que pueden llegar a ser combinados con los compuestos de Formula I de la presente invención.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 11 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio modificado.

5. Agradezco al Examinador su opinión positiva respecto del cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo por parte de la presente invención, en relación con el estado de la técnica más cercano (D1 y D2).

3/ 520

6. 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 patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

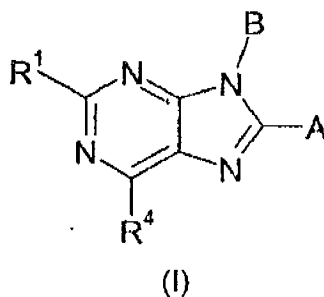
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

521

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

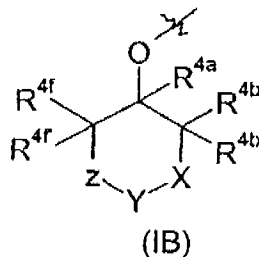
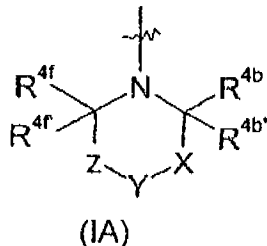
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^1 es H ó CH_3 ;

R^4 es

- (i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando el resto opcionalmente sustituido,

528
529

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con $R^{4e}, R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4c})(\text{R}^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $\text{R}^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ tomado conjuntamente con $\text{R}^{4e}, \text{R}^{4e'}$, R^{4f} o $\text{R}^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno,

Y es oxígeno, azufre, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4d})(\text{R}^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $\text{R}^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, $\text{HO}-\text{NH}-$, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando el citado resto opcionalmente sustituido,

o R^{4d} y $\text{R}^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

873
523

Y es $-NR^{4d''}$ -, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxil, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

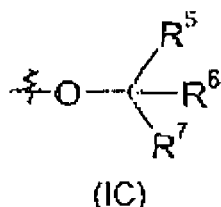
cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxil, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

524
524

con la condición de que cuando R^4 es un grupo de fórmula (IA), entonces (a) al menos uno de R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} , $R^{4c'}$, R^{4d} , $R^{4d'}$, $R^{4d''}$, R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ sea distinto de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo; y (b) Y no sea oxígeno, azufre ni-NH- cuando X y Z son un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, y R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son hidrógeno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

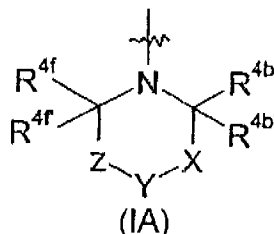
arilo es un anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

heteroarilo es un sistema aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

525
625

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo que tiene la fórmula (IA)



en la que

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o

520
526

totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $O-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2N-C(O)-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)- $O-C(O)-$, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{R}^{4e})(\text{R}^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$\text{R}^{4e'}$ es hidrógeno, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

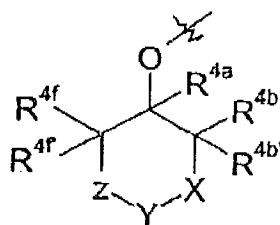
o $\text{R}^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} o $\text{R}^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $\text{R}^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, alquil (C_1-C_4)- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, (alquil (C_1-C_4)) $_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

ó R^{4f} ó $\text{R}^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $\text{R}^{4b'}$, R^{4c} ó $\text{R}^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno ó un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo de fórmula (IB)



(IB)

en la que R^{4a} es como se define en la reivindicación 1;

R^{4b} es hidrógeno, ciano, hidroxí, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

$R^{4b'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxí, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

529
529

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y

conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4)) $_2$ N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

R^{4f} es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, $H_2NC(O)-$, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto; y

R^{4f} es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

ó R^{4f} ó $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} ó $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno ó un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que

X es $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} , $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

33
632

Z es $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$, un alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)- opcionalmente sustituido;

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

5. El compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que Y es $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} es hidrógeno, ciano, hidroxil, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))₂amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))₂N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

533
533
H6

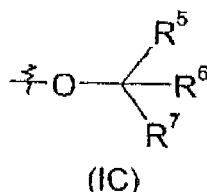
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que

R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno; y

R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y el citado anillo lactona o el citado anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo que tiene fórmula (IC)



en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), y R^7 es alquil (C_1 - C_4)-, alquil (C_1 - C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1 - C_4)alquil (C_1 - C_4)-, alquil (C_1 - C_4)aminoalquil (C_1 - C_4)-, dialquil (C_1 - C_4)aminoalquil (C_1 - C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, o

R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada A y B son independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo y ciano;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto.

9. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)-9H-purina;

9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-9H-purina;

metilamida del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperazin-2-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9H-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9H-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-2-metil-9H-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-pirrolidin-1-ilpiperidin-4-carboxílico;

835
535

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 4-amino-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico;

1-{1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}etanona;

[3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-3-(1 α ,5 α ,6 α)azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]dimetilamina;

1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol;

1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-ol;

4-bencil-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-ol;

8-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;

8-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;

9-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1-metil-4-oxa-1,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-ona;

6-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purina;

9-(4-clorofenil)-6-(1-ciclohexilazetidín-3-iloxi)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purina;

6-*terc*-butoxi-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purina; y

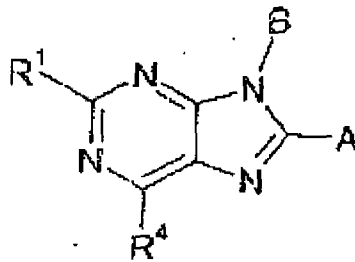
9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-isopropoxi-9H-purina;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato del citado compuesto o la citada sal.

10. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, ó un solvato ó hidrato del citado compuesto; y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

426
536
H

11. Un Compuesto de fórmula (1c/d)



(1c/d)

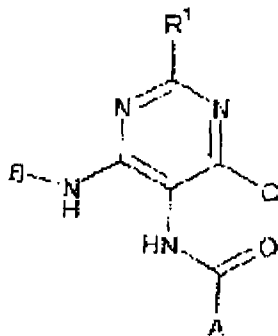
en la que

cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo y ciano;

R¹ es H o CH₃;

R⁴ es hidroxilo o halo

12. Un compuesto de fórmula (1b)



(1b)

en la que

cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo y ciano;

R¹ es H o CH₃;

837
537

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

Radicación No. 05040051

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/52

Concepto Técnico No. 575

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/IB2003/004619

Fecha de Presentación Internal.

21/10/2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción:

Folios: 200 a 401

1.2. Reivindicaciones:

Folios 402 a 431

como se radicó inicialmente

Folios 479 a 495

modificadas

Folios 521 a 536

modificadas en 2do art. 45

1.3 Rta. del Solicitante:

Folios: 473 a 478 y 518 a 520

1.4 Prioridad:

Fecha: 28/10/2002, país: US y número: 60/421,874

2 Objeto de la invención

- Título sugerido para la solicitud: **Compuestos de purina para enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoide.**

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de derivados de purina útiles para enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoide en animales como el tratamiento de la obesidad sin riesgo de abuso por el uso de fármacos adrenérgicos y el tratamiento del abuso del alcohol evitando el incumplimiento o la hepatotoxicidad potencial.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) derivados de purina que actúan como ligandos de receptor de cannabionoides, en particular antagonistas de receptor CB1.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/52

3 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 28/10/2002

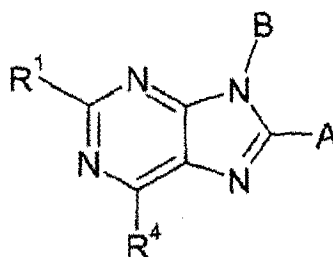
- Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

4. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

Novedad y Nivel inventivo (artículos 16 y 18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica:

Reivindicaciones 1 - 9: Compuestos de fórmula (I).



(I)

Reivindicación 10: Composición farmacéutica que comprende:

- un compuesto de fórmula (I),
- un excipiente, diluyente o vehículo.

Reivindicación 11: Compuestos intermedios de fórmula (1 c/d)

Reivindicación 12: Compuestos intermedios de fórmula (1b)

La presente solicitud difiere con D1 (EP1054012) en los significados de R1 modificados en el nuevo capítulo reivindicatorio y en su actividad dado que D1 actúa como antagonista de receptores de adenosina A2 a diferencia de la solicitud que actúa selectivamente sobre los receptores cannabinoides CB1 con niveles de actividad en un rango de 0.17 nM a 1µM, por lo tanto es nueva de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El problema técnico planteado en esta solicitud el cual es la necesidad de derivados de purina útiles para enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoide en animales como el tratamiento de la obesidad sin riesgo de abuso por el uso de fármacos adrenérgicos y el tratamiento del abuso del alcohol evitando el incumplimiento o la hepatotoxicidad potencial no se había resuelto previamente mediante los compuestos reivindicados. Por esta razón se considera que no son evidentes para una persona



medianamente versada en la materia los cuales por su actividad diferente no pueden ser comparados contra dicha anterioridad.

- Por lo tanto, también **tiene nivel inventivo** de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- De acuerdo con el artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se considera que la invención es susceptible de aplicación industrial porque puede ser producida o utilizada en la industria.

Título sugerido para la invención: Compuestos de purina para enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoide.

5. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 12 (folios: 521 a 536).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 575	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
---	--

