

CAVELIER

ABOGADOS

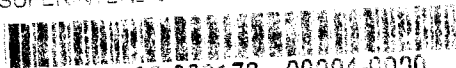
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

154 159
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-088178-00004-0000

Fecha: 2008-04-18 17:06:59 Del: 2020 NUESTRACOMI
Tra: 1 PATENTE EY: Evt: 319 PASSENCIONAL
Act: 503 RENOVACION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06.088.178
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS DE (INDOL-3IL)-
HETEROCICLO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR
CANNABINOIDE C1.**
Solicitante : **N.V. ORGANON**
Clase : A61K 031/4245, C07D 403/004, C07D 409/004
Publicada en : La Gaceta No. **582** Del 30 de noviembre de 2007
Fecha de Solicitud : 4 de septiembre de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$210.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

966/ COLO-11214-841-041-1
COLO-00299-843-025-6
ASGJGGVID-123832/WPCL0299
No. M-2008-123832/VASG

160 460

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 18,511
FECHA : MARZO 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-088178-00004-0000

Por los 2008-04-18 71400 Dep. 2000 NUECREACIONE
Por los 2008-04-18 71400 Dep. 2000 NUECREACIONE
Act 538 PETICION Act 538 PETICION

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2809609	03/03/2008	59,889,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : 20P

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 00299-843-025-6

61 161

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-88178

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **582** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **27 DE FEBRERO DE 2008**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 December 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/000832 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 403/06**,
487/04, 209/12, A61K 31/405, A61P 29/00

c/o: Organon Laboratories Ltd., New Edinburgh Road,
Newhouse ML1 5SH (GB). **YORK, Mark** [GB/GB];
c/o: Organon Laboratories Ltd., New Edinburgh Road,
Newhouse ML1 5SH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/050226

(74) Agent: **VAN WEZENBEEK, P.M.G.F.**; P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss (NL).

(22) International Filing Date: 13 June 2003 (13.06.2003)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02077505.2 21 June 2002 (21.06.2002) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **AKZO
NOBEL N.V.** [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Ar-
nhem (NL).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

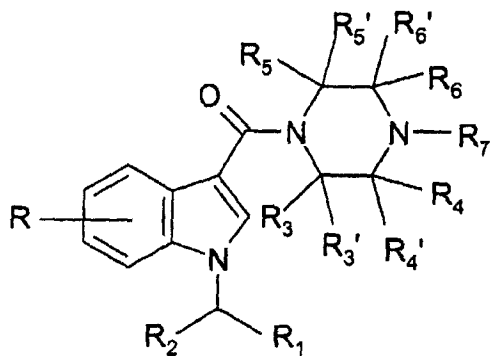
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **COWLEY, Phillip,
Martin** [GB/GB]; c/o: Organon Laboratories Ltd.,
New Edinburgh Road, Newhouse ML1 5SH (GB).
CAULFIELD, Wilson [GB/GB]; c/o: Organon Lab-
oratories Ltd., New Edinburgh Road, Newhouse ML1
5SH (GB). **TIERNEY, Jason** [GB/GB]; c/o: Organon
Laboratories Ltd., New Edinburgh Road, Newhouse ML1
5SH (GB). **CAIRNS, James** [GB/GB]; c/o: Organon
Laboratories Ltd., New Edinburgh Road, Newhouse
ML1 5SH (GB). **ADAM-WORRALL, Julia** [GB/GB];

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 1-[(INDOL-3-YL)CARBONYL] PIPERAZINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 1-[(indol-3-yl)carbonyl]piperazine derivative according to the general formula (I), wherein R represents 1-4 substituents independently selected from H, (C₁₋₄)alkyl (optionally substituted with halogen), (C₁₋₄)alkyloxy (optionally substituted with halogen), halogen, OH, NH₂, CN and NO₂; R₁ is (C₃₋₈)cycloalkyl or (C₃₋₈)cycloalkenyl; R₂ is H, methyl or ethyl; R₃, R₃', R₄' R₄', R₅, R₅' and R₆' are independently hydrogen or (C₁₋₄)alkyl, optionally substituted with (C₁₋₄)alkyloxy, halogen or OH; R₆ is hydrogen or (C₁₋₄)alkyl, optionally substituted with (C₁₋₄)alkyloxy, halogen or OH; or R₆ forms together with R₇ a 4-7 membered saturated heterocyclic ring, optionally containing a further heteroatom selected

from O and S; R₇ forms together with R₆ a 4-7 membered saturated heterocyclic ring, optionally containing a further heteroatom selected from O and S; or R₇ is H, (C₁₋₄)alkyl or (C₃₋₈)cycloalkyl, the alkyl groups being optionally substituted with OH, halogen or (C₁₋₄)alkyloxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said 1-[(indol-3-yl)carbonyl]piperazine derivatives, and to the use of these derivatives in the treatment of pain, such as peri-operative pain, chronic pain neuropathic pain, cancer pain, and pain and spasticity associated with multiple sclerosis.

Example 20In-vitro determination of efficacy and potency at the human CB1 receptor expressed in CHO cells

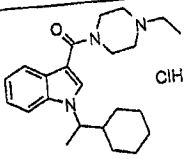
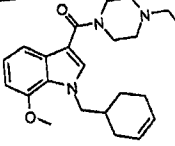
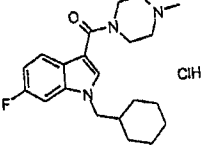
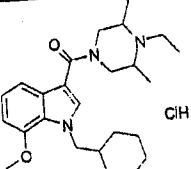
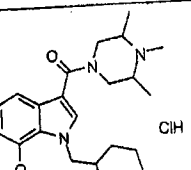
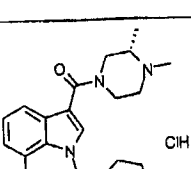
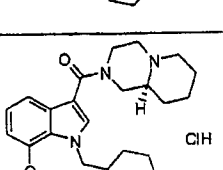
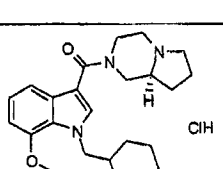
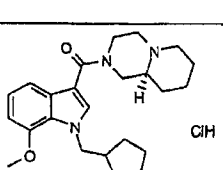
Chinese Hamster Ovary (CHO) cells expressing the human CB1 receptor and a luciferase reporter gene were suspended in phenol red / serum free DMEM / F-12 nut mix containing penicillin / streptomycin (50U/50 µg/ml) and fungizone (1 µg/ml) and seeded into 96 well plates at a density of 3×10^4 cells per well (100 µl final volume). Cells were incubated overnight (approx. 18 h at 37°C, 5% CO₂/95% air) prior to assay.

The test compound (10mM solution in DMSO) was diluted in F12 Nut Mix to give a range of stock solutions from 0.11 mM to 0.11 nM. The stock solutions (10µl) were added directly to the relevant wells. The plates were incubated at 37°C for 5 hours to allow agonist-induced expression of the luciferase enzyme. Under subdued light, LucLite substrate (Packard; reconstituted as per manufacturer's instructions; 100 µl) was added to each well. Plates were covered with Top Seal and then incubated at room temperature for 5 minutes before counting on the Packard TopCount (single photon counting, 0.01 minute count time, 5 minute count delay).

A "best-fit" curve was fitted by a minimum sum of squares method to the plot of counts per second (CPS) against compound concentration (M) to obtain an EC₅₀ value. Table 1 shows the pEC₅₀ values obtained for some representative compounds of the invention.

Table 1

Example	Chemical name	Chemical structure	pEC ₅₀
2	1-[[1-(Cyclopentylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-4-ethylpiperazine, hydrochloride salt		6.5
3C	1-[[1-(Cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-4-(2-hydroxy-ethyl)piperazine, trifluoroacetic acid salt		6.6
5B	1-[[1-(Cyclohexylmethyl)-7-fluoro-1H-indol-3-yl]carbonyl]-4-ethylpiperazine, hydrochloride salt		7.0

(+)-5I	(+)-1-[[1-(1-Cyclohexylethyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]-4-ethylpiperazine, hydrochloride salt		7.1
5Q	1-[[1-(Cyclohex-3-enylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-4-ethylpiperazine		6.7
5T	1-[[1-(Cyclohexylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]carbonyl]-4-methylpiperazine, hydrochloride salt		6.6
14	1-[[1-(Cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3,5-dimethyl-4-ethylpiperazine, hydrochloride salt		8.0
15F	1-[[1-(cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3,4,5-trimethylpiperazine, hydrochloride salt		7.5
15O	(S)-1-[[1-(cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3,4-dimethylpiperazine, hydrochloride salt		7.6
17A	(S)-2-[[1-(Cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-octahydro-2H-pyrido-[1, 2-a]pyrazine, hydrochloride salt		7.9
17C	(S)-2-[[1-(Cyclohexylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-octahydro-2H-pyrrolo-[1, 2-a]pyrazine, hydrochloride salt		7.6
17D	(S)-2-[[1-(Cyclopentylmethyl)-7-methoxy-1H-indol-3-yl]carbonyl]-octahydro-2H-pyrido-[1, 2-a]pyrazine, hydrochloride salt		7.5



US005532237A

United States Patent [19]

Gallant et al.

[11] **Patent Number:** **5,532,237**
 [45] **Date of Patent:** **Jul. 2, 1996**

[54] **INDOLE DERIVATIVES WITH AFFINITY FOR THE CANNABINOID RECEPTOR**

[75] **Inventors:** Michel Gallant, Montreal; Yves Gareau, Quebec; Daniel Guay, Quebec; Marc Labelle, Quebec; Petpiboon Prasit, Quebec, all of Canada

[73] **Assignee:** Merck Frosst Canada, Inc., Kirkland, Canada

[21] **Appl. No.:** 388,929

[22] **Filed:** Feb. 15, 1995

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/40; A61K 31/535; C07D 209/14; C07D 413/06

[52] **U.S. Cl.** 514/235.2; 514/414; 514/415; 544/58.5; 544/143; 544/144; 544/373; 546/201; 548/483; 548/468; 548/504; 548/506

[58] **Field of Search** 548/504; 544/143; 514/235.2

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,161,654 12/1964 Shen et al. .
 3,489,770 1/1970 Herbst .
 3,501,465 3/1970 Shen et al. 548/504

4,021,431 5/1977 Zenitz 548/504
 4,973,587 11/1990 Ward et al. .
 5,013,837 5/1991 Ward et al. .
 5,081,122 1/1992 Ward .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0444451A2 4/1991 European Pat. Off. .
 2692575A1 12/1993 France .
 1374414 1/1974 United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONS

Matsuda, L. et al., Nature 1990, 346 pp. 561-564.
 Munro, S. et al., Nature 1993, 365; pp. 61-65.
 Razdan, R. K. Pharmacol. Rev. 1986, 38; pp. 75-149.
 D'Ambra, T. E. et al., Jo Med. Chem. 1992, 35; pp. 124-135.
 Bell, M. R. et al., J. Med. Chem. 1991, 34; pp. 1099-1100.
 Devane, W. A. et al, Science, 1992, 258; pp. 1946-1949.
 Hollister, L. E. Pharmacol. Rev. 1986, 38; pp. 1-20.

Primary Examiner—Robert W. Ramsuer

Attorney, Agent, or Firm—Sylvia A. Ayler; Mark R. Daniel

[57] **ABSTRACT**

Disclosed are indole derivatives having activity on the cannabinoid receptors and the methods of their preparation. The compounds are useful for lowering ocular intra ocular pressure and treating glaucoma because of the activity on the cannabinoid receptor.

5 Claims, No Drawings

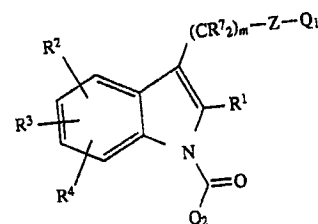
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to indoles having activity on the cannabinoid receptor CB2 and the methods of their preparation.

Because of this activity on the cannabinoid receptor, the compounds of the present invention are useful for lowering the IOP (intra ocular pressure).

DETAIL DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the invention can be summarized by formula I:



wherein:

R¹ is H, lower alkyl, aryl, benzyl, or lower fluorinated alkyl;

R²⁻⁴ is independently, H, lower alkyl, lower fluorinated alkyl, halogen, NO₂, CN, $-(CR^7)_m-OR^1$, $-(CR^7)_m-S(O)nR^6$, or $-(CR^7)_m-R^6$;

R⁵ is H, lower alkyl, aryl, or benzyl;

R⁶ is lower alkyl, aryl, benzyl, or N(R⁵)₂;

R⁷ is H, or lower alkyl; R⁸ is R⁷, lower fluorinated alkyl, halogen, OR⁷, or lower alkyl thio;

R⁹ is R⁷, lower fluorinated alkyl, halogen, OR⁷, or lower alkyl thio;

Q₁ is H, OR⁷, CHO, CN, CO₂R⁷, C(O)SR⁷, S(O)_nR⁶, HET or N(R⁷)₂, wherein two R⁷ groups may be joined to form a pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine or thiomorpholine ring and their quaternary methyl ammonium salts;

Q₂ is phenyl, naphthyl, quinoliny, furanyl, thienyl, pyridinyl, anthracyl, benzothienyl, benzofuranyl or thieno[3,2-b]-pyridinyl, mono-, di- or trisubstituted with R⁸;

HET is a diradical of benzene, thiazole, thiophene, or furan, substituted with one or two R⁹ groups;

Z is CO or a bond.

m is 0-6; and

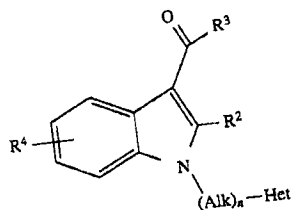
n is 0, 1, or 2.

Definitions

The following abbreviations have the indicated meanings:

DCC =	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL =	diisobutyl aluminum hydride
DMAP =	4-(dimethylamino)pyridine
DMF =	N,N-dimethylformamide
DMSO =	dimethyl sulfoxide
HMPA =	hexamethylphosphoramide
KHMDS =	potassium hexamethyldisilazane
LDA =	lithium diisopropylamide
MCPBA =	metachloroperbenzoic acid
Ms =	methanesulfonyl = mesyl
MsO =	methanesulfonate = mesylate
NBS =	N-bromosuccinimide
PCC =	pyridinium chlorochromate
PDC =	pyridinium dichromate
Ph =	phenyl

3



useful as analgesic, anti-rheumatic, anti-inflammatory or anti-glaucoma agents where:

R₂ is hydrogen, lower alkyl;

R₃ is phenyl (or phenyl substituted by from one to three substituents selected from halogen, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl, nitro, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, loweralkylmercapto, lower alkyl-sulfinyl, lower alkylsulfonyl and methylenedioxy), 2- or 4-biphenyl or 1- or 2-naphthyl (or 1- or 2-naphthyl substituted by from one to two substituents selected from lower alkyl, lower alkoxy, halogen, lower alkylmercapto, lower alkylsulfinyl, lower alkylsulfonyl and trifluoromethyl);

R₄ is hydrogen or from one to two substituents selected from loweralkyl, hydroxy, lower alkoxy, and halogen at the 4-, 5-, 6- or 7- positions;

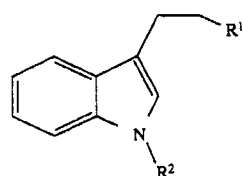
Alk is lower alkylene containing from two to four carbon atoms which may contain a lower alkyl group;

n is 0 or 1;

Het is an aliphatic heterocycle, 2-piperazinyl and 2-indolyl.

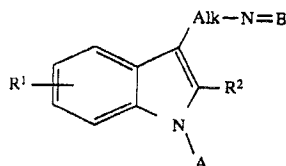
The present compound differs from formula 3 primarily in having a carbonyl on the nitrogen of the indole.

U.S. Pat. No. 3,489,770 generically discloses compound having the following formula 4:



The compounds are said to have anti-inflammatory, hypotensive, hypoglycemic and CNS activities. Although not within the ambit of the above-defined genus, the patent also discloses a variety of species where R₂ is an arylcarbonyl group.

British Patent 1,374,414 and U.S. Pat. No. 4,021,431 generically discloses compounds having the following structural formula 5:



The compounds are useful as anti-inflammatory agents. Although not within the ambit of the above-defined genus, the patent also discloses a variety of species where A is an arylcarbonyl group.

TABLE 1-continued

CPD	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{7*}	Z	Q ₁	Q ₂
164	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-NAPHTHYL
165	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-NAPHTHYL
166	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	2-NAPHTHYL
167	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
168	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
169	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
170	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
171	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
172	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
173	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
174	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	2-THIENYL
175	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
176	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
177	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
178	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
179	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
180	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
181	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
182	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-THIENYL
183	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
184	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
185	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
186	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
187	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
188	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
189	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
190	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	3,4,5-TRICHLORO-2-THIENYL
191	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
192	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
193	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
194	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
195	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
196	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
197	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
198	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	2-FURANYL
199	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
200	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
201	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
202	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
203	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
204	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
205	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
206	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	3-FURANYL
207	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
208	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
209	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
210	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
211	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
212	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
213	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
214	CH ₃	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	5-CHLORO-2-FURANYL
215	CH ₃	H	H	H	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
216	CH ₃	H	H	F	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
217	CH ₃	H	H	Cl	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
218	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
219	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
220	CH ₃	H	H	CF ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
221	CH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
222	H	H	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	1-PIPERIDINYL	3-THIENYL
223	H	H	H	Cl	H	—	(CH ₃) ₃ N ⁺	2-CHLOROPHENYL
224	H	H	H	OCH ₃	H	—	(CH ₃) ₃ N ⁺	2,3-DICHLOROPHENYL
225	H	H	H	Cl	H	—	2-PYRIDINYL	2-CHLOROPHENYL
226	H	H	H	OCH ₃	H	—	2-PYRIDINYL	2,3-DICHLOROPHENYL
227	H	H	H	Cl	H	—	1-PYRROLIDINYL	9-ANTHRACYL
228	H	H	H	OCH ₃	H	—	1-PYRROLIDINYL	9-ANTHRACYL
229	H	H	H	Cl	H	—	2-PYRIDINYL	2-CHLOROPHENYL
230	H	H	H	OCH ₃	H	—	2-PYRIDINYL	2,3-DICHLOROPHENYL
231	H	H	H	Cl	H	—	2-PYRROLIDINYL	9-ANTHRACYL
232	H	H	H	OCH ₃	H	—	2-PYRROLIDINYL	9-ANTHRACYL
233	H	H	H	Cl	H	—	1-PIPERAZINYL	2-CHLOROPHENYL
234	H	H	H	OCH ₃	H	—	2-PIPERAZINYL	2,3-DICHLOROPHENYL
235	H	H	H	Cl	H	—	PHENYL	9-ANTHRACYL
236	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	PHENYL	2-CHLOROPHENYL
237	CH ₃	H	H	Cl	H	—	PHENYL	2,3-DICHLOROPHENYL
238	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	2-CHLOROPHENYL	9-ANTHRACYL
239	CH ₃	H	H	Cl	H	—	2,3-DICHLOROPHENYL	2-CHLOROPHENYL
240	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	—	2-THIENYL	2,3-DICHLOROPHENYL

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
✓ **EMILIO FERRERO**

ASUNTO	Radicación	06-88178
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	011 - 2210

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

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2005/050833</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>28/02/2005</u>

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 40 a 119 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 120 a 123 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 US 60/560.563 del 05/03/2004

2. Objeto de la invención

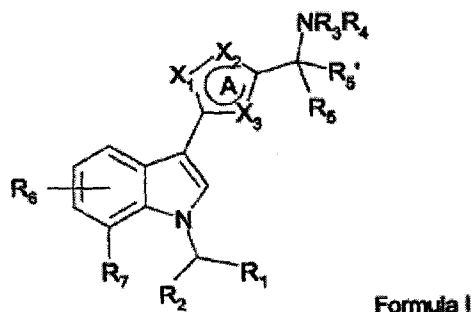
Título: DERIVADOS DE (INDOL 3-IL)-HETEROCICLO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE C1.

Objeto: El objeto de la solicitud consiste en compuestos derivados de indol de fórmula (I) agonistas del receptor cannabinoide CB1 y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos agonistas del receptor cannabinoide CB1 que sean útiles en el tratamiento del dolor.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud proporciona nuevos compuestos derivados indol de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 7: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicación 8: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) junto un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 9: Uso de un compuesto de fórmula I.

Reivindicación 10: Un método de tratamiento del dolor.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 403/04, A61K 31/425, A61P 25/04.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se encuentran términos muy generales como “...un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros”. Así mismo, los sustituyentes de la fórmula (I) generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción.

Así, por ejemplo, al verificar los sustituyentes **A**, **R₆** y **R₇** con las modalidades preferidas, solo se encuentra soportado de cada uno de ellos lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
A	1,2,4 oxadiazol, 1,2,4 tiadiazol, 1,3,4 tiadiazol, 1,3 tiazol, 1,3 oxazol, isotiazol.
R₆	Hidrógeno
R₇	Metoxi, Cl y F

Se requiere que el solicitante limite los compuestos de fórmula (I) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad agonista del receptor cannabinoide CB1 mencionada en la descripción.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486 literal a)-d))

La reivindicación 10 se refiere a un método para el tratamiento del dolor, lo cual no es patentable de acuerdo a este artículo.

5. Reivindicaciones relativas a uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

La reivindicación 9 indica el uso de compuestos de fórmula (I), lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 05/03/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

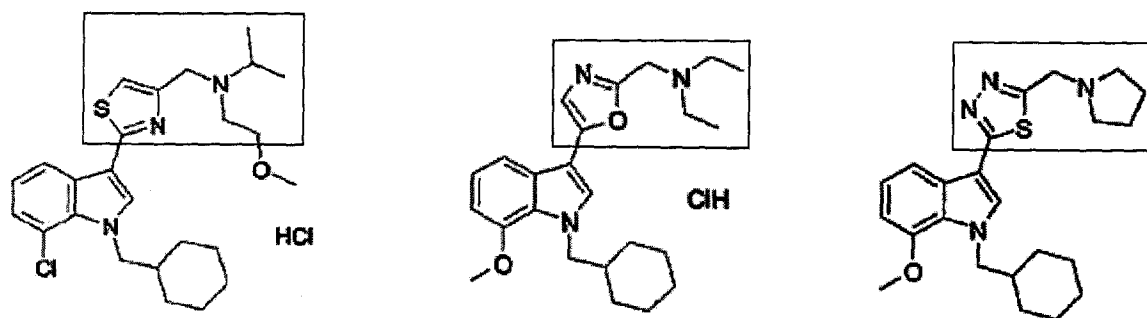
N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2004/00832	1-[(indol-3-yl)carbonyl] piperazine derivatives	31/12/2003
D2	US 5532237	Indole derivatives with affinity for the cannabinoid receptor	02/07/1996

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

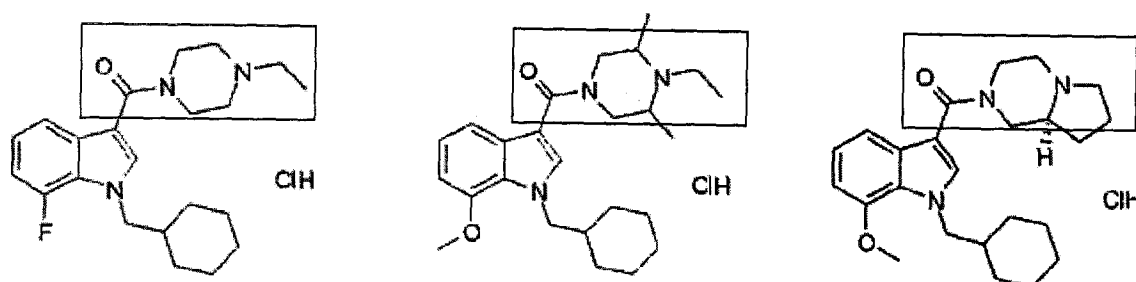
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reclama derivados de indol 3-sustituídos agonistas del receptor CB1 de fórmula general (I). Entre las modalidades preferidas (ejemplos 20, 32 y 38) con fórmula:



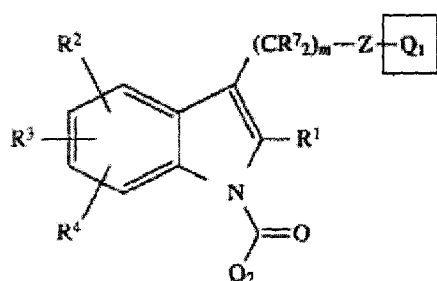
El estado de la técnica más cercano es D1, que divulga derivados de indol 3-sustituídos agonistas del receptor canabinoide CB1 de fórmula (Tabla 1 ejemplos 5B, 14 y 17C):



La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados en D1 es el sustituyente de la posición 3 del anillo de indol (recuadro) que en la solicitud corresponde a un heterociclo de 5 miembros como ozadiazol o tiadiazol sustituido mientras que en D1 es un grupo CO-piperazinil sustituido.

El efecto técnico mejorado o ventaja dada por esta diferencia teóricamente es una mayor afinidad por el receptor canabinoide CB1.

El documento D2 (columna 4) divulga derivados de indol 3-sustituidos con afinidad por receptores canabinoides de fórmula:



Donde $m=0$, Z es un enlace y
 $Q_1=2$ -pirrolidinil

Como se puede apreciar el documento D2 sugiere la inclusión de un sustituyente heterociclo de 5 miembros como pirrolidinil en la posición 3 del anillo de indol.

Los compuestos de la solicitud, al igual que los divulgados en D1 y D2 tienen propiedades farmacológicas como agonistas del receptor canabinoide CB1, por lo tanto el problema técnico planteado ya había sido resuelto por las anterioridades citadas.

Así las cosas, vemos que la diferencia estructural de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, está claramente sugerida en D2 y aún así, no les concede un efecto técnico inesperado o ventaja, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas y la descripción no demuestra que los compuestos tengan mayor efectividad y/o selectividad (ver los datos de pEC_{50} de la tabla 1 de la solicitud vs tabla 1 de D1) ni tampoco la disminución de efectos secundarios.

Debido a que D1 y D2 divulgaban derivados de indol 3-sustituidos de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el técnico medio, motivado por sus enseñanzas, modificaría en la estructura principal divulgada en D1 el sustituyente de la posición 3 del anillo de indol como lo sugiere D2 y lograría obtener de manera obvia los compuestos de la presente invención, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 2004/00832	1 a 8	Nivel Inventivo
D2	US 5532237	1 a 8	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 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.

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



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

_____ 2010

CONCEPTO TECNICO No. 587

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077