



No. 07-039105- -00006-0000

Fecha: 2009-10-06 16:21:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 26

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-039.105

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE PURINA PARA USARSE COMO AGONISTAS DE RECEPTORES DE A-2A DE ADENOSIN"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2007/000060.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 7574
POR FIJACIÓN EN LISTA No. 203
DE FECHA 10 DE JULIO DE 2009.

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, dentro del plazo legal previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A.

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 modificado presentado al momento de radicar esta solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado presenta los siguientes cambios:

- En la Reivindicación 1 se ha limitado el alcance de R¹, eliminando de R¹ Hidrógeno como posible sustituyente;
- Se eliminan las Reivindicaciones 12 y 13.

2
402

Valga anotar que las modificaciones efectuadas 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. Por el contrario, los cambios realizados son una franca limitación del alcance pretendido inicialmente.

2. a. El Opositor señala que la presente solicitud reclama materia no patentable, tal como métodos de tratamiento y usos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 12 y 13 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

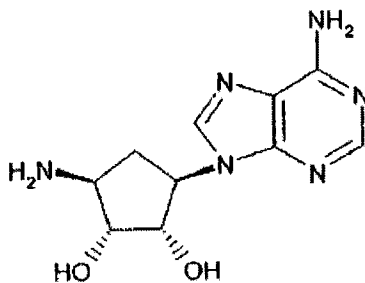
3. a. El Opositor señala que el documento "Síntesis de nuevos análogos carbocíclicos de adenosina como inhibidores de adenosin quinasa" (D1), y las patentes WO99/67262 (D1) y WO02/067909 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Opositor argumenta que D1 revela métodos de manufactura para compuestos similares a los de la presente invención, específicamente revelando los intermediarios de formulas II, IV, VIII, IX, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe.

Adicionalmente, el Opositor señala que D2 y D3 revelan compuestos estructuralmente similares a los compuestos de la presente invención (derivados de purinas), con la misma actividad farmacológica (agonistas de adenosina A2A), igualmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o respiratorias obstructivas (D3).

b- En respuesta a las objeciones del Opositor, me permito anotar lo siguiente:

i) D1 revela el Compuesto 6 de Formula:



Ahora, la Reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que R¹ no puede ser hidrógeno.

3
44
403

De esta manera se evita cualquier coincidencia entre los compuestos reclamados en la presente solicitud y aquellos divulgados en D1.

Por otra parte deseo señalar que el documento D1 fue citado en el Reporte de Examen Internacional Preliminar, donde el Examinador internacional concluyó que dicho documento se dirige a solucionar un problema totalmente diferente al de la presente invención, por lo que no fue considerado como arte previo que afectase la patentabilidad de la presente invención.

ii) En cuanto a D2, este documento revela derivados de 4-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopentan-1,2-dioles, que se encuentran sustituidos en la posición 5 por un anillo heterocíclico de 5 miembros. Los compuestos de la presente invención no presentan tal sustitución en la posición 5 del anillo ciclopentano. Es decir, D2 no proporciona sugerencias directas que hubiesen llevado a una persona medianamente versada en la materia a tener la mínima certeza de que los compuestos derivados de 4-(6-amino-9H-purin-9-il)ciclopentan-1,2, diol sin una sustitución de un anillo heterocíclico de 5 miembros en la posición 5 del ciclopentano, serían agonistas activos sobre el receptor de adenosina A2A.

Por el contrario, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 necesariamente se vería motivada a incluir un sustituyente heterocíclico en la posición 5 del anillo ciclopentano, esperando obtener efectos biológicos sobre los receptores de adenosina A1.

iii) Respecto a D3, si bien dicho documento enseña que los compuestos derivados de 6-amino-9H-purin-9-il pueden presentar actividad agonista de los receptores de adenosina A2A, nada en dicha referencia proporciona sugerencias que conduzcan específicamente al desarrollo de los compuestos 4-(6-amino-9H-purin-9-il)**5-amino**-ciclopentan-1,2,dioles de la presente invención, y mucho menos a esperar que éstos serían activos sobre el receptor de adenosina A2A. Por el contrario, D3 conduce necesariamente al empleo de compuestos que presentan un grupo tetrahidrofuran-3,4-diol, en lugar de un anillo ciclopentano en la posición 9 del núcleo de Purina.

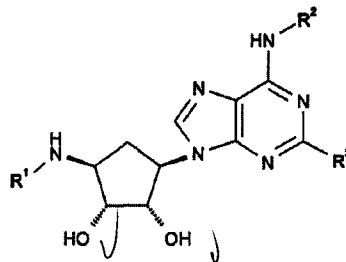
4. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

8
403

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Respuesta a Oposición)

1. Un compuesto de Fórmula I:



en forma libre o de sal, en donde:

R¹ es alquilcarbonilo, de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, SO₂-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aralquilcarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -C(=O)-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono o alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono,

o R³ es amino opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con amino,

o R³ es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o R⁵,

o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido con amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido con -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilaminocarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con amino, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R⁸;

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono aminocarbonilo, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con aminocarbonilo; y

R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste

6
11A
406

en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo, amino nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con aminoamionocarbonilo, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en N, O y S, estando este anillo también opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo, amino nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con aminocarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

R^1 es alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aralquilcarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono, o $-C(=O)-C(=O)-NH$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con R^4 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es halógeno o alquilo de 2 a 8 átomos de carbono,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino,

o R^3 es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o R^5 ,

o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido con amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es $-NH-R^6$ opcionalmente sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^8$;

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con aminocarbonilo; y

R^7 y R^8 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros

opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde:

R^1 es alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 5 átomos de carbono, $-SO_2$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilcarbonilo de 7 a 10 átomos de carbono, o $-C(=O)-C(=O)-NH$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con R^4 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido en una posición con anillo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es halógeno o alquilo de 2 a 6 átomos de carbono,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido en una posición con cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una posición con amino,

o R^3 es alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono sustituido en una o dos posiciones con hidroxilo, fenilo, o R^5 ,

o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido en una posición con amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es $-NH-R^6$ opcionalmente sustituido en una posición con $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido en una posición con $-NH-C(=O)-NH-R^8$;

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido en una posición con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^7 y R^8 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en una o dos posiciones con halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo N-heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

R^1 es alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aralquilcarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono, o $-C(=O)-C(=O)-NH$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con R^4 ;

8
416
408

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, con arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquénilo de 2 a 8 átomos de carbono, o alquínilo de 2 a 8 átomos de carbono,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino,

o R^3 es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o R^5 ,

o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido con amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilaminocarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, o $-NH-C(=O)-NH-R^8$;

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^7 y R^8 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde:

R^1 es alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-SO_2$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aralquilcarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono, o $-C(=O)-C(=O)-NH$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con R^4 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es halógeno o alquínilo de 2 a 8 átomos de carbono,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino,

o R^3 es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o R^5 ,

o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido con amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es $-NH-R^6$ opcionalmente sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

9
409

o R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-R^8$;

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^7 y R^8 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde: •

R^1 es alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilcarbonilo de 7 a 10 átomos de carbono, o $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con R^4 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es halógeno o alquilo de 2 a 5 átomos de carbono,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino,

o R^3 es alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo de 6 a 8 átomos de carbono, o R^5 ,

o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido con amino o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-R^7$,

o R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-R^8$;

R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

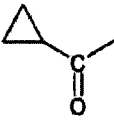
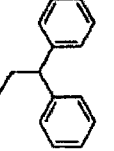
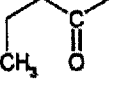
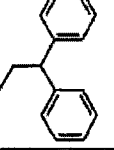
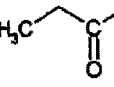
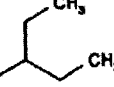
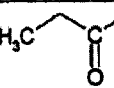
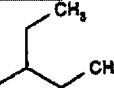
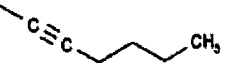
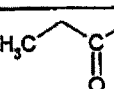
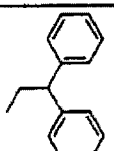
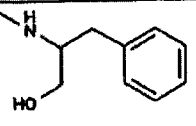
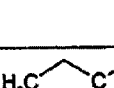
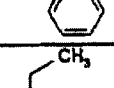
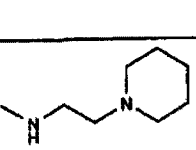
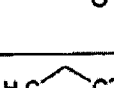
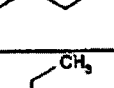
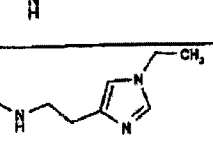
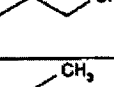
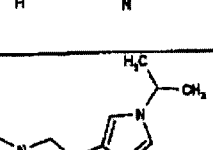
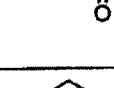
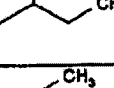
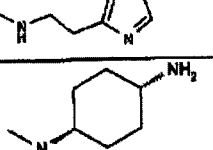
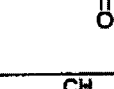
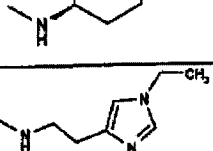
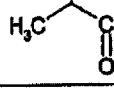
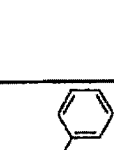
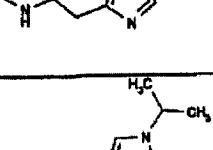
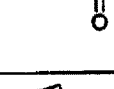
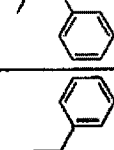
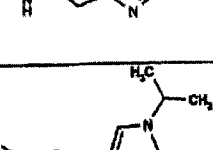
R^7 y R^8 son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

7. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R¹, R² y R³ son como se muestran en las siguientes tablas:

82 410 418
 comp to 3

R ¹	R ²	R ³
	-H	-Cl
	-H	
	-H	
		-Cl

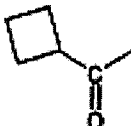
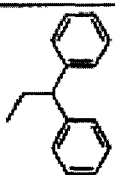
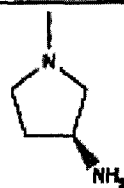
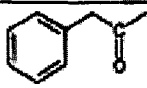
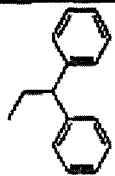
411

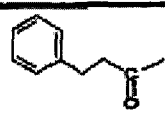
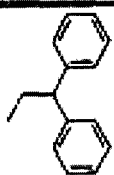
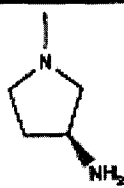
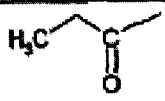
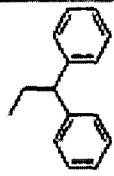
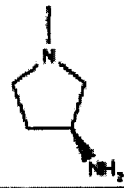
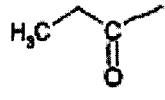
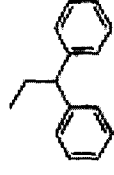
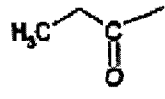
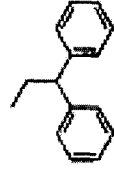
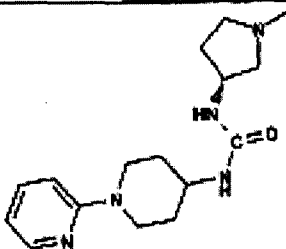
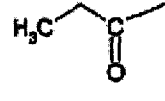
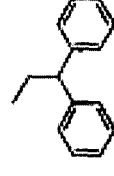
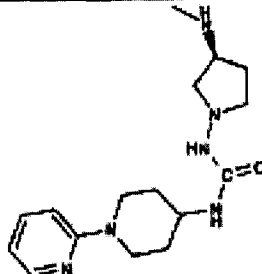
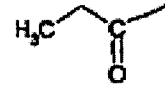
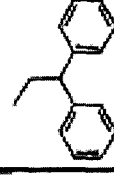
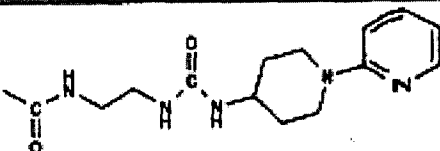
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		
		
		
		
		
		
	-H	
		
		

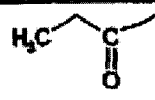
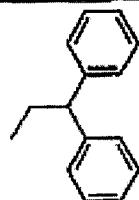
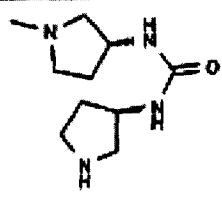
17
~~422~~
 412

<chem>CC(=O)CC</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)n1cc(CCN)nc1</chem>
<chem>CC(C)C(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)n1cc(CCN)nc1</chem>
<chem>c1ccccc1C(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)n1cc(CCN)nc1</chem>
<chem>C1CCC1C(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CNCCN1CCCCC1</chem>
<chem>CC(=O)CC</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CNCCN1CCCCC1</chem>
<chem>CC(C)C(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CNCCN1CCCCC1</chem>
<chem>c1ccccc1C(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CNCCN1CCCCC1</chem>
<chem>CN(CC(=O)C)CC1CCCCC1</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CNCCN1CCCCC1</chem>
<chem>C1CC1C(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CN1CCCC1</chem>

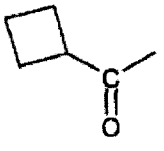
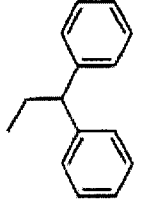
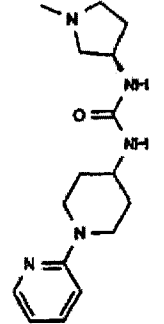
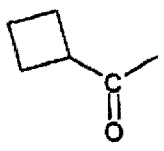
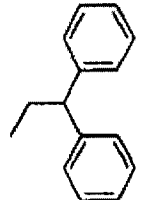
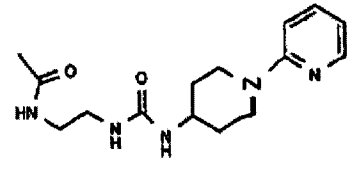
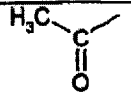
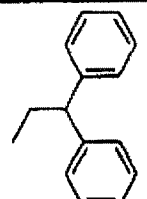
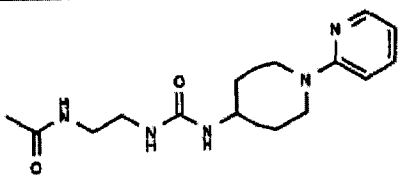
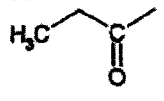
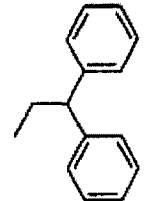
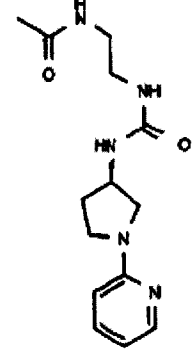
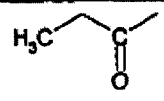
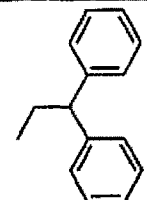
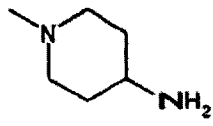
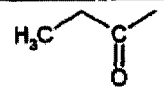
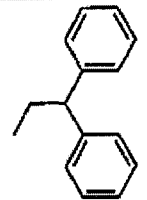
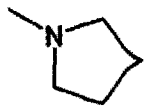
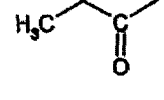
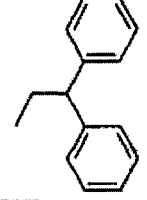
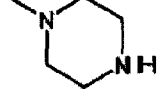
13
 413

R ¹	R ²	R ³
		

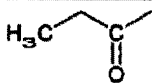
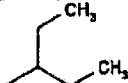
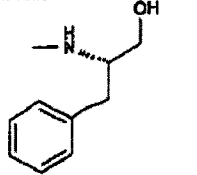
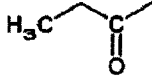
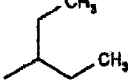
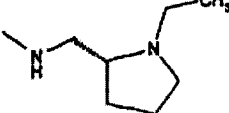
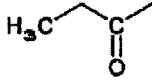
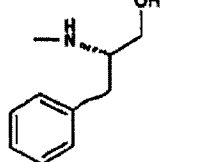
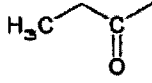
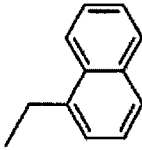
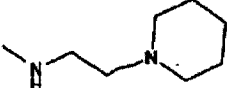
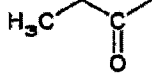
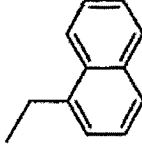
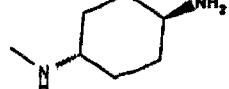
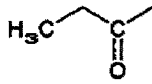
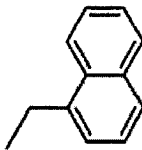
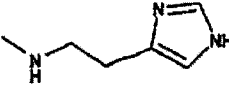
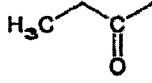
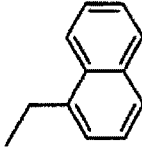
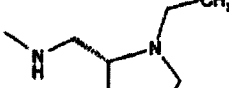
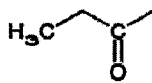
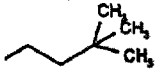
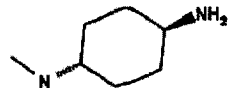
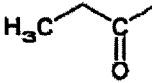
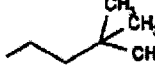
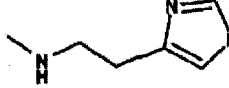
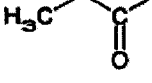
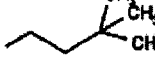
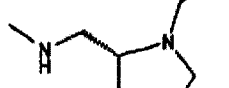
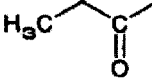
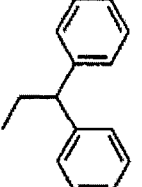
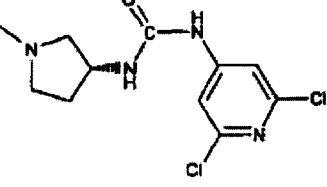
14
 422
 414

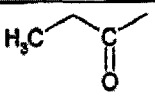
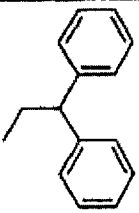
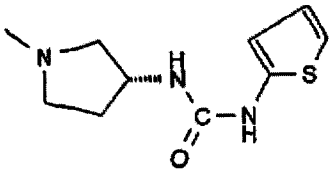
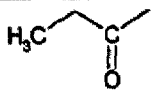
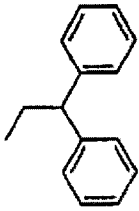
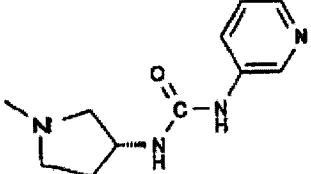
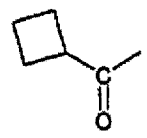
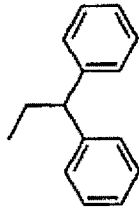
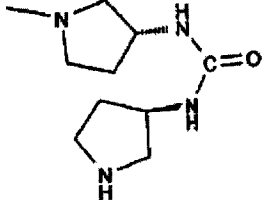
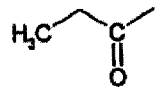
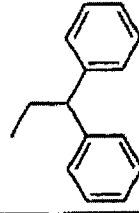
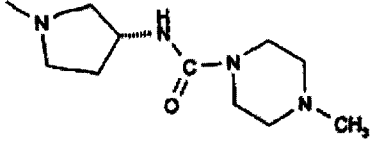
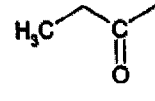
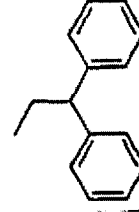
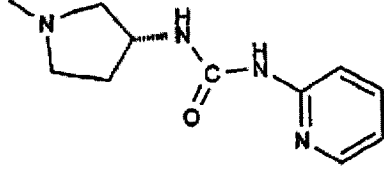
18
 226
 415

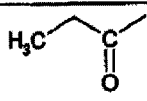
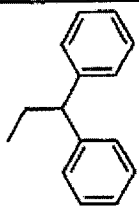
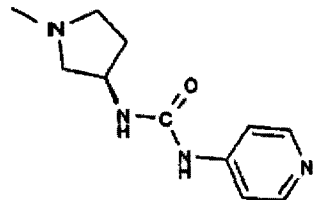
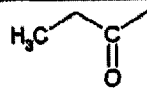
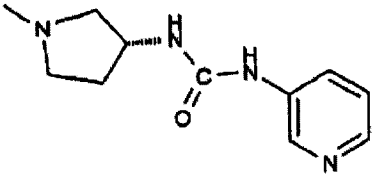
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(=O)NCCNC(=O)Nc1ccncc1</chem>
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(=O)NCCNC(=O)Nc1ccncc1</chem>
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(=O)NCCNC(=O)Nc1ccncc1</chem>
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccc2ccccc2c1)</chem>	-Cl
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(C)(C)C</chem>	-Cl
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(C)(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	-Cl
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	-Cl
<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(C)C</chem>	<chem>CC1CNCC1C(=O)Nc2ccncc2</chem>

A
 25
 417

R ¹	R ²	R ³
		
		
	-H	
		
		
		
		
		
		
		
		

18
~~20~~
 418

		
	-H	

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, para utilizarse como un producto farmacéutico.

101
~~128~~
 49

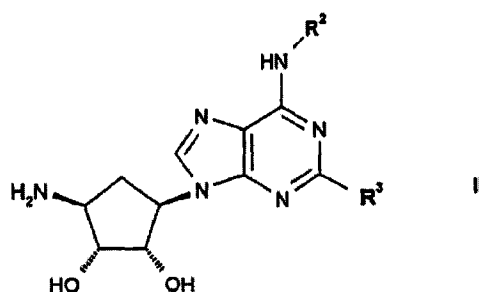
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en combinación con un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico, o antitusivo, estando este compuesto y el fármaco en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

10. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, la cual comprende además un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo.

12. Un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, como se define en la Reivindicación 1, en forma libre o de sal, el cual comprende:

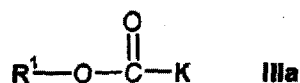
i) (A) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



en donde R^2 y R^3 son como los definidos en la Reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula III:



o de la fórmula IIIa:

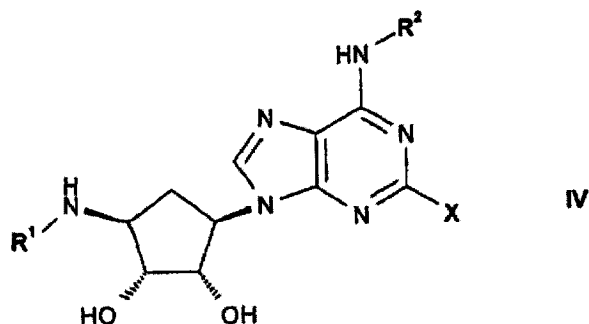


en donde R^1 es alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, o aralquilcarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono, X^a es un grupo saliente, y K es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, en presencia de una base;

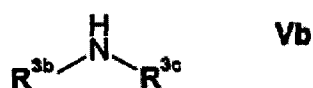
(B) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es amino sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino, o R^3 es alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidróxilo,

20
 423
 420

arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o R^5 ; o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido con amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula IV:



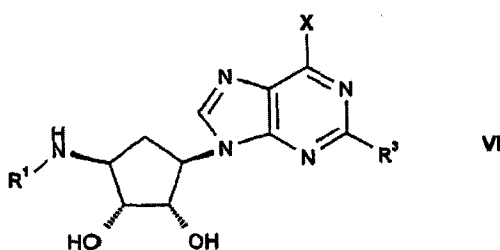
en donde R^1 y R^2 son como los definidos en la Reivindicación 1, y X es halógeno, con un compuesto de la Fórmula Va ó de la fórmula Vb:



en donde R^{3a} es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con amino, o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o R^5 , en donde R^5 es como el definido en la Reivindicación 1, y

R^{3b} y R^{3c} forman juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$, en donde R^7 es como el definido en la Reivindicación 1;

(C) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula VI:



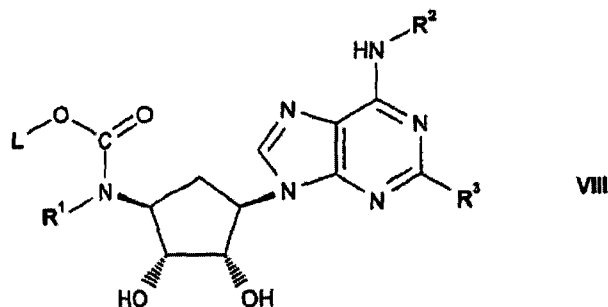
en donde R^1 y R^3 son como los definidos en la Reivindicación 1, y X es halógeno, con un compuesto de la fórmula VII:



en donde R^2 es como el definido en la Reivindicación 1. en presencia de una base;

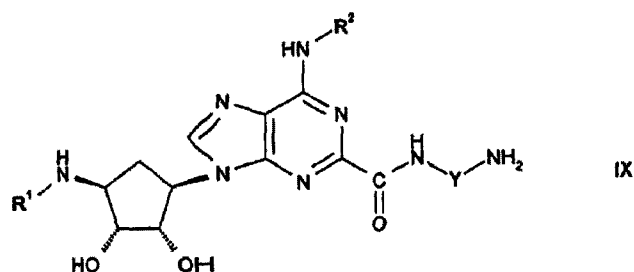
(D) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, se desprotege un compuesto de la Fórmula VII:

21a
 421

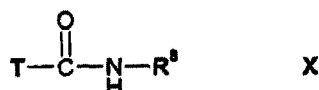


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como los definidos en la Reivindicación 1, y L es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

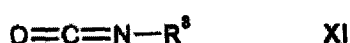
(E) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilaminocarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^8$, en donde R^8 es como el definido en la Reivindicación 1, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IX:



en donde R^1 y R^2 son como los definidos en la Reivindicación 1, y Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en presencia de una base, ya sea con un compuesto de la Fórmula X:

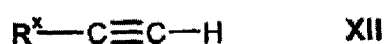


o bien, con un compuesto de la Fórmula XI:



en donde T es ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^8 es como el definido en la Reivindicación 1;

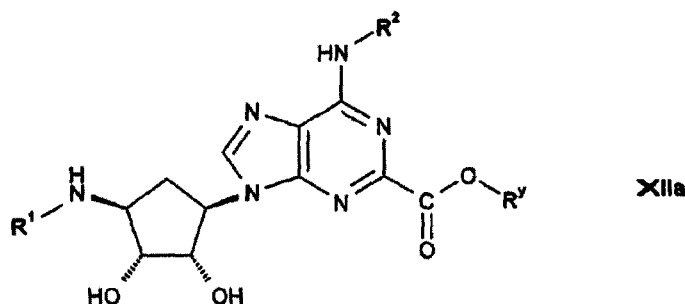
(F) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, en donde R^3 es alquínilo de 2 a 8 átomos de carbono, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula IV en donde R^1 y R^2 son como los definidos en la Reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula XII:



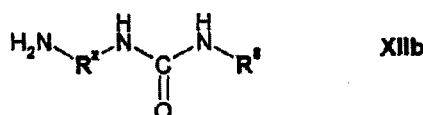
en donde R^x es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en presencia de una base y un catalizador;

77
 206
 128
 422

(G) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, en donde R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^8$, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIa:



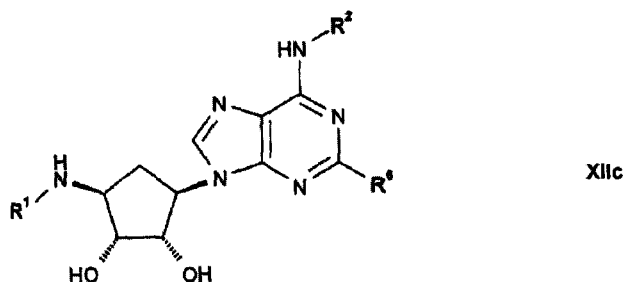
en donde R^1 y R^2 son como los definidos en la Reivindicación 1, y R^y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente en presencia de una base con un compuesto de la Fórmula XIIb:



en donde R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-NH-C(=O)-NH-R^8$ es como el definido en la Reivindicación 1; o

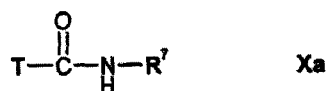
(H) para la preparación de compuestos de la Fórmula 1 en donde R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^8$, en donde R^8 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando ese anillo sustituido con alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde R^3 es alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^8$, en donde R^8 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, con un agente de sulfonilación en presencia de una base;

(I) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es R^6 sustituido con $-NH-C(=O)-NH-R^7$, en donde R^7 es como el definido en la Reivindicación 1, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIc:



en donde R^1 y R^2 son como los definidos en la Reivindicación 1, y R^6 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del

anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido en una posición con amino, ya sea con un compuesto de la Fórmula Xa:

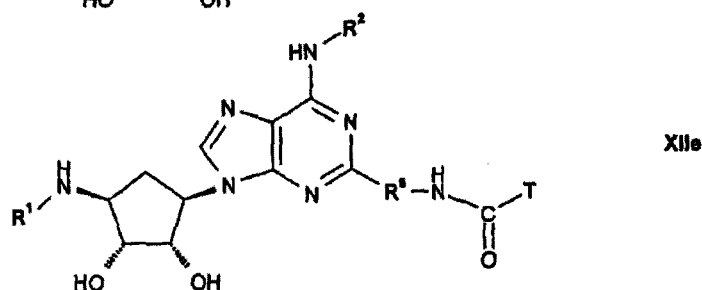
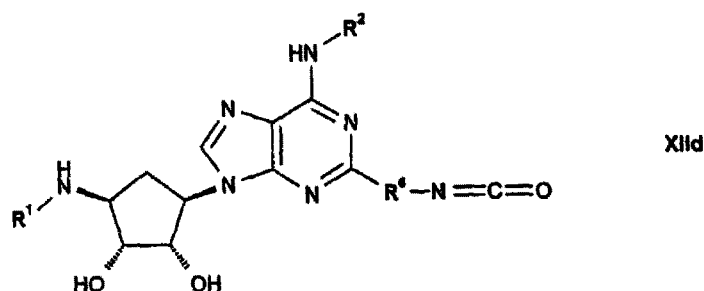


o bien, con un compuesto de la Fórmula XIa:



en donde T es ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^8 es como el definido en la Reivindicación 1:

(J) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es R^6 sustituido con un $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^7$, en donde R^7 es como el definido en la Reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula XIId ó XIIf o una forma protegida del mismo:



en donde R^1 , R^2 y R^6 son como los definidos en la Reivindicación 1, y T es ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, con un compuesto de Fórmula XIIIf:



y en donde R^{3d} y R^{3e} forman juntos un anillo N-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando este anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos

24
424

de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con aminocarbonilo, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; o

(K) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es R^6 sustituido con un $-NH-C(=O)-NH-R^7$, en donde R^7 es como se ha definido anteriormente, se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula XIId ó XIIf, en donde R^1 , R^2 y R^6 son como los definidos en la Reivindicación 1, y T es ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo que se selecciona del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, con un compuesto de Fórmula XIIg:



en donde R^7 es como el definido en la Reivindicación 1; y

ii) remover cualesquiera grupos protectores, y recuperar el compuesto resultante de la Fórmula Ia, en forma libre o de sal.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 70,735
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-039105-00006-0000

Fecha: 2009-10-06 16:21:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 26

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886403	21/09/2009	2,493,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 75,373
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-039105- -00006-0000

Fecha: 2009-10-06 16:21:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 26

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888590	06/10/2009	90,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	89,000.00
	TOTAL :	\$ 89,000.00

SON: OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

D3
Graham & Co
427

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/067909 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00,
31/52, 31/7076, A61P 11/08

Glampietro [IT/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/00809

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Cor-
porate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 22 February 2002 (22.02.2002)

(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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0104555.8 23 February 2001 (23.02.2001) GB

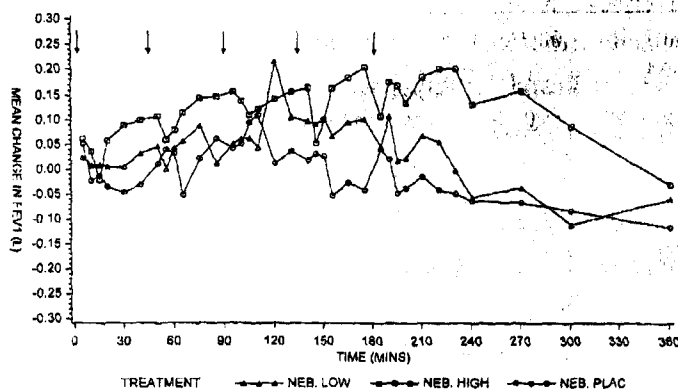
(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

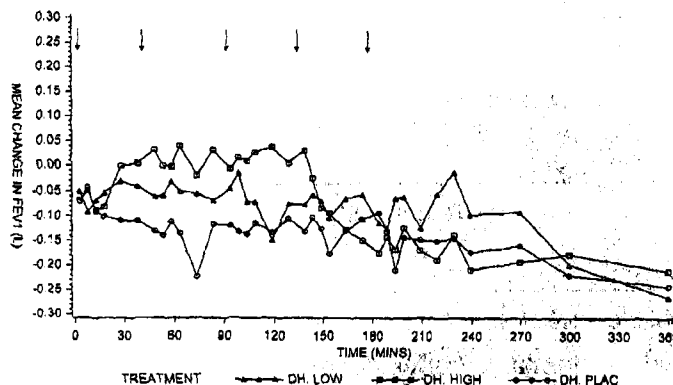
(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): VENTRESCA,

[Continued on next page]

(54) Title: NEW METHOD OF BRONCHODILATORY THERAPY



(57) Abstract: As a first aspect of the invention
we provide a method of inducing bronchodilation
in a human patient which comprises administer-
ing to that patient an effective amount of a selec-
tive A2a receptor agonist.



WO 02/067909 A1

New method of bronchodilatory therapy

5 This invention relates to a novel method of bronchodilatory therapy and to the novel use of a class of molecules in the manufacture of a medicament for the treatment of patients having need of bronchodilation.

10 Inflammation is a primary response to tissue injury or microbial invasion and is characterised by leukocyte adhesion to the endothelium, diapedesis and activation within the tissue. Leukocyte activation can result in the generation of toxic oxygen species (such as superoxide anion), and the release of granule products (such as peroxidases and proteases). Circulating leukocytes include neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes and lymphocytes. Different forms of inflammation involve different types of infiltrating leukocytes, the particular profile being regulated by the profile of adhesion molecule, cytokine and chemotactic factor expression within the tissue.

20 There is evidence from both *in vitro* and *in vivo* studies to suggest that compounds active at the adenosine A2a receptor will have anti-inflammatory actions. The area has been reviewed by Cronstein (1994). Studies on isolated neutrophils show an A2 receptor-mediated inhibition of superoxide generation, degranulation, aggregation and adherence (Cronstein et al, 1983 and 1985; Burkey and Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz et al, 1988). When agents selective for the A2a receptor over the A2b receptor (eg CGS21680) have been used, the profile of inhibition appears consistent with an action on the A2a receptor subtype (Dianzani et al, 1994). Adenosine agonists may also down-regulate other classes of leucocytes (Elliot and Leonard, 1989; Peachell et al, 1989). Studies on whole animals have shown the anti-inflammatory effects of methotrexate to be mediated through adenosine and A2 receptor activation (Asako et al, 1993; Cronstein et al, 1993 and 1994). Adenosine itself, and compounds that raise circulating levels of adenosine also show anti-inflammatory effects *in vivo* (Green et al, 1991; Rosengren et al, 1995). A2 receptor agonists have also been shown to have effects on capsaicin sensitive afferent sensory nerves in airways tissue (Marimoto et al).

132
429

WO 02/067909

PCT/GB02/00809

2

A number of A2a receptor agonists have been described in the literature – for example:

5 ✓ Certain substituted 4'-carboxamido and 4'-thioamido adenosine derivatives which are useful for the treatment of inflammatory diseases are described in International Patent Application Nos. WO94/17090, WO96/02553, WO96/02543 (Glaxo Group).

10 ✓ Selective A2a agonists are described in WO98/28319, WO99/38877, WO99/41267, WO99/67263, WO99/67264, WO99/67265 and WO99/67266 (all of Glaxo Group).

15 ✓ Other A2a agonists having claimed selective activity are described in WO00/23457, WO00/77018, WO01/94368 and WO02/00676 (Pfizer).

✓ These Glaxo and Pfizer A2a receptor agonists are all derivatives of adenosine which are derivatised in respect of modified substitution the purine ring and/or the ribose moiety.

20 ✓ A2a receptor agonists have also been described in WO00/78776, WO00/78777, WO00/78778 and WO00/78779 (CV Therapeutics) and in WO00/72799 and US patent 5,877,180 (University of Virginia Foundation).

25 A concern with the use of adenosine derivatives in the treatment of inflammatory conditions of the respiratory tract is the fact that adenosine has been shown to elicit dose-dependent bronchoconstriction in allergic and non allergic asthmatics (Cushley et al). Adenosine monophosphate has been reported to exhibit similar effects in atopic non-asthmatics (Phillips et al). The explanation for the bronchoconstriction effect of adenosine is not known, although it has been
30 variously hypothesised that it is mediated via the adenosine A3 receptor (Kohno et al, 1996), the A1 receptor (Ali et al and Ghai et al) and A2 receptors (Gustafsson et al). Asthmatic-type responses have also been reported as being mediated via the A2b receptor (Feoktistov et al).

WO 02/067909

PCT/GB02/00809

4

A2a agonists appear to fall into a novel and useful class of molecules which combine a bronchodilator effect with an anti-inflammatory effect and will be especially useful in the treatment of inflammatory airways disease such as asthma and COPD.

5

Thus as a first aspect of the invention we provide a method of inducing bronchodilation in a human patient which comprises administering to that patient an effective amount of a selective A2a receptor agonist. As a subsidiary aspect we provide a method of inducing bronchodilation in a human patient suffering from an inflammatory disorder (eg asthma or COPD) which comprises administering to that patient an effective amount of a selective A2a receptor agonist.

10

We also provide a method of relieving bronchoconstriction in a human patient which comprises administering to that patient an effective amount of a selective A2a receptor agonist. As a subsidiary aspect we provide a method of relieving bronchoconstriction in a human patient suffering from an inflammatory disorder (eg asthma or COPD) which comprises administering to that patient an effective amount of a selective A2a receptor agonist.

15

20

There is also provided a pharmaceutical composition for the inducing of bronchodilation in a human patient which comprises an effective amount of a selective A2a receptor agonist. As a subsidiary aspect we provide a pharmaceutical composition for inducing bronchodilation in a human patient suffering from an inflammatory disorder (eg asthma or COPD) which comprises an effective amount of a selective A2a receptor agonist.

25

We also provide a pharmaceutical composition for the relief of bronchoconstriction in a human patient which comprises an effective amount of a selective A2a receptor agonist. As a subsidiary aspect we provide a pharmaceutical composition for the relief of bronchoconstriction in a human patient suffering from an inflammatory disorder (eg asthma or COPD) which comprises an effective amount of a selective A2a receptor agonist.

30

WO 02/067909

PCT/GB02/00809

429
431

5

5 There is also provided the use of a selective A2a receptor agonist in the manufacture of a medicament for the induction of bronchodilation in a human patient. As a subsidiary aspect we provide the use of a selective A2a receptor agonist in the manufacture of a medicament for the induction of bronchodilation in a human patient suffering from an inflammatory disorder (eg asthma or COPD).

10 We also provide the use of a selective A2a receptor agonist in the manufacture of a medicament for the relief of bronchoconstriction in a human patient. As a subsidiary aspect we provide the use of a selective A2a receptor agonist in the manufacture of a medicament for the relief of bronchoconstriction in a human patient suffering from an inflammatory disorder (eg asthma or COPD).

15 The bronchodilatory relief will advantageously be acute (i.e. rapid onset) relief as well as chronic relief.

20 Selective A2a receptor agonists will generally act at the A2a receptor with an agonist potency which is at least 2 times (preferably 5, especially at least 10 times) that at which they act at the A1, A2b and A3 receptors when measured in assay systems expressing or containing comparable levels of each receptor.

25 Selective A2a receptor agonists will generally have an affinity for the A2a receptor which is at least 2 times (preferably 5, especially at least 10 times) greater than that for the A1, A2b and A3 receptors. However A2a agonists with high affinity for A1, A2b or A3 receptors may still behave as selective A2a agonists if they have affinity but little or no agonist activity at these other adenosine receptors (eg if they are antagonists of some or all of them).

30 Preferably the selective A2a receptor agonist will also demonstrate A3 antagonist activity.

Agonist activity of selective A2a agonists eg at A2a, A1 and A3 receptors may be determined by reference to the following method:

WO 02/067909

PCT/GB02/00809

~~440~~
432

6

5 Agonist selectivity of compounds against other human adenosine receptors may be determined using Chinese hamster ovary (CHO) cells transfected with the gene for the relevant human adenosine receptor following a method based on that of Castanon and Spevák, 1994. The CHO cells are also transfected with cyclic AMP response elements promoting the gene for secreted placental alkaline phosphatase (SPAP) (Wood, 1995). The effect of test compounds may be determined by their effects on basal levels of cAMP (A2a and A2b) or on forskolin-enhanced cAMP (A1 and A3) as reflected by changes in levels of SPAP. EC₅₀ values for compounds may then be determined as a ratio to that of
10 the non-selective agonist N-ethyl carboxamide adenosine (NECA).

A "no effect" result in the above test is evidence either of no affinity for the receptor or of antagonistic activity.

15 Affinity for receptor sub-types may be determined following the methods of Klotz et al (A1 and A2a), Robeva et al (A2b) and Varani et al (A3).

In the case of compounds exhibiting sub-type receptor binding, antagonist affinity may be determined from a competition experiment involving use of a
20 known sub-type selective agonist ligand. For example a known A3 selective agonist is IB-MECA (iodobenzylmethylcarboximidoadenosine).

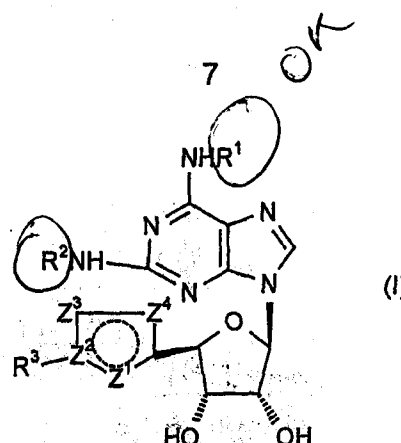
Preferably the selective A2a receptor agonist is a derivative of adenosine. Derivatives include compounds which have modified functionality on the purine
25 and/or the ribose moieties of adenosine.

A first set of preferred selective A2a receptor agonists is defined by compounds of formula (I) as follows:

WO 02/067909

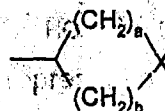
PCT/GB02/00809

494
433



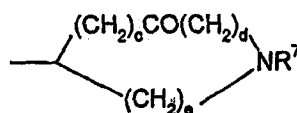
wherein R¹ and R² independently represent a group selected from:

- (i) C₃₋₈cycloalkyl-;
- (ii) hydrogen;
- (iii) aryl₂CHCH₂-;
- (iv) C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl-;
- (v) C₁₋₈alkyl-;
- (vi) arylC₁₋₆alkyl-;
- (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆alkyl-;
- (viii) C₁₋₆alkyl-CH(CH₂OH)-;
- (ix) arylC₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-;
- (x) arylC₁₋₅alkyl-C(CH₂OH)₂-;
- (xi) C₃₋₈cycloalkyl independently substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) -(CH₂)_pR⁶ groups;
- (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆alkyl-;
- (xiii) a group of formula



or such a group in which one methylene carbon atom adjacent to X, or both if such exist, is substituted by methyl;

- (xiv) -C₁₋₆alkyl-OH;
- (xv) -C₁₋₆haloalkyl;
- (xvi) a group of formula



- (xvii) aryl; and

441
442
434

(xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}alkyl-)_{2-g}$ or $-(CH_2)_fSO_2NH_g(arylC_{1-4}alkyl-)_{2-g}$ where f is 2 or 3 and g is an integer 0 to 2;

Z^2 represents C or N;

Z^1 , Z^3 and Z^4 together with Z^2 and the carbon atom form a 5-membered heterocyclic aromatic ring;

R^3 represents $C_{1-3}alkyl$ or cyclopropyl, save that where Z^2 represents C, R^3 may also represent CH_2OH .

R^4 and R^5 independently represent hydrogen, $C_{1-6}alkyl$, aryl, $arylC_{1-6}alkyl$ - or NR^4R^5 together may represent pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidiny, azepinyl, piperazinyl or N- $C_{1-6}alkyl$ piperazinyl;

R^6 represents OH, NH_2 , $NHCOCH_3$ or halogen;

R^7 represents hydrogen, $C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkylaryl$ or $-COC_{1-6}alkyl$;

X represents NR^7 , O, S, SO or SO_2 ;

p represents 0 or 1;

a and b independently represent an integer 0 to 4 provided that a + b is in the range 3 to 5;

c, d and e independently represent an integer 0 to 3 provided that c + d + e is in the range 2 to 3;

Z^1 , Z^3 and Z^4 will independently represent C, N, O or S and, in the case of C and N, together with a sufficient number of hydrogen atoms to provide the ring with aromatic character. At least one of Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 and Z^5 will represent a heteroatom. Preferably at least one of Z^1 , Z^3 and Z^4 will represent a nitrogen atom. More preferably at least one of Z^1 , Z^3 and Z^4 will represent a nitrogen atom and at least one of the remainder will represent C or N. We prefer that two or three of Z^1 , Z^2 , Z^3 and Z^4 are heteroatoms.

References to $C_{x-y}alkyl$ include references to an aliphatic hydrocarbon grouping containing x to y carbon atoms which may be straight chain or branched and may be saturated or unsaturated. References to alkoxy may also be interpreted similarly.

References to aryl include references to mono- and bicyclic carbocyclic aromatic rings (e.g. phenyl, naphthyl) and heterocyclic aromatic rings, for example containing 1-3 hetero atoms selected from N, O and S (e.g. pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, imidazolyl, quinolinyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl) all of

which may be optionally substituted, e.g. by C_{1-6} alkyl, halogen, hydroxy, nitro, C_{1-6} alkoxy, cyano, amino, SO_2NH_2 or $-CH_2OH$.

5 Examples of C_{3-8} cycloalkyl for R^1 and R^2 include monocyclic alkyl groups (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl) and bicyclic alkyl groups (e.g. norbornyl such as exo-norborn-2-yl).

Examples of $(aryl)_2CHCH_2-$ for R^1 and R^2 include Ph_2CHCH_2- or such a group in which one or both phenyl moieties is substituted, e.g. by halogen or C_{1-4} alkyl.

Examples of C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl- for R^1 and R^2 include ethylcyclohexyl.

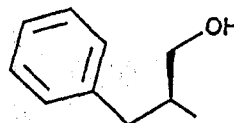
10 Examples of C_{1-8} alkyl for R^1 and R^2 include $-(CH_2)_2C(Me)_3$, $-CH(Et)_2$ and $CH_2=C(Me)CH_2CH_2-$.

Examples of aryl C_{1-6} alkyl- for R^1 and R^2 include $-(CH_2)_2Ph$, $-CH_2Ph$ or either in which Ph is substituted (one or more times) by halogen (e.g. iodine), amino, methoxy, hydroxy, $-CH_2OH$ or SO_2NH_2 ; $-(CH_2)_2$ pyridinyl (e.g. $-(CH_2)_2$ pyridin-2-yl) optionally substituted by amino; $(CH_2)_2$ imidazolyl (e.g. 1H-imidazol-4-yl) or this

15 group in which imidazolyl is N-substituted by C_{1-6} alkyl (especially methyl). Examples of $R^4R^5N-C_{1-6}$ alkyl- for R^1 and R^2 include ethyl-piperidin-1-yl, ethyl-pyrrolidin-1-yl, ethyl-morpholin-1-yl, $-(CH_2)_2NH$ (pyridin-2-yl) and $-(CH_2)_2NH_2$.

Examples of C_{1-6} alkyl- $CH(CH_2OH)-$ for R^1 and R^2 include $Me_2CHCH(CH_2OH)-$.

20 Examples of aryl C_{1-6} alkyl- $CH(CH_2OH)-$ for R^1 and R^2 include $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ particularly

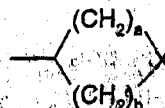


Examples of aryl C_{1-5} alkyl- $C(CH_2OH)_2-$ for R^1 and R^2 include $PhCH_2C(CH_2OH)_2-$.

25 Examples of C_{3-8} cycloalkyl independently substituted by one or more $-(CH_2)_pR^6$ groups (eg 1, 2 or 3 such groups) for R^1 and R^2 include 2-hydroxy-cyclopentyl and 4-aminocyclohexyl (especially trans-4-amino-cyclohexyl).

Examples of $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ alkyl for R^1 and R^2 include $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$

Examples of groups of formula



47
436

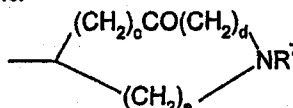
10

for R¹ and R² include pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydro-1,1-dioxide thiophen-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl and 1,1-dioxo-hexahydro-1,4-thiopyran-4-yl, or a derivative in which the ring nitrogen is substituted by C₁₋₆alkyl (e.g. methyl), C₁₋₆alkylacyl (e.g. acetyl), arylC₁₋₆alkyl- (e.g. benzyl).

Examples of -C₁₋₆alkyl-OH groups for R¹ and R² include -CH₂CH₂OH and -CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂.

Examples of C₁₋₆haloalkyl for R¹ and R² include -CH₂CH₂Cl and (CH₃)₂ClC(CH₂)₃-.

Examples of groups of formula



for R¹ and R² include 2-oxopyrrolidin-4-yl, 2-oxopyrrolidin-3-yl, 2-oxopyrrolidin-5-yl or a derivative in which the ring nitrogen is substituted by C₁₋₆alkyl (e.g. methyl) or benzyl.

Examples of aryl for R¹ and R² include phenyl optionally substituted by halogen (e.g. fluorine, especially 4-fluorine).

An example of a -(CH₂)_rSO₂NH(C₁₋₄alkyl)₂ group for R¹ and R² is

-(CH₂)₂SO₂NHMe, and an example of a -(CH₂)_rSO₂NH₂(arylC₁₋₄alkyl)₂ group for R¹ and R² is -(CH₂)₂SO₂NHCH₂Ph.

An example of C₁₋₆alkyl for R⁷ is methyl, an example of C₁₋₆alkylaryl for R⁷ is benzyl, and an example of -COC₁₋₆alkyl for R⁷ is acetyl.

We prefer that R¹ and R² do not both represent hydrogen.

We prefer R¹ to represent arylCHCH₂-, C₁₋₆alkyl-, hydrogen or arylC₁₋₆alkyl-.

We prefer R² to represent arylC₁₋₅alkyl-CH(CH₂OH)-, R₄R₅N-C₁₋₆alkyl-, -CH(CH₂OH)C₁₋₃alkyl, 4-aminocyclohexyl, pyrrolidinyl or arylCH₂CH₂-, especially where aryl represents (1-C₁₋₃alkyl-1H-imidazol-4-yl).

We prefer R³ to represent methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl or CH₂OH (when Z² represents C), particularly methyl, ethyl or cyclopropyl, especially ethyl.

WO 02/067909

PCT/GB02/00809

11

We prefer R^4 and R^5 independently to represent hydrogen or aryl or NR^4R^5 together to represent pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl or N-methylpiperazinyl.

We prefer that p represents 0. We prefer that R^6 represents OH or NH_2 .

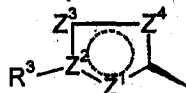
5 We prefer that a represents 2 and that b represents 1 or 2. We prefer X to represent NR^7 (e.g. NH), O, S or SO_2 , particularly O, S or NH.

We prefer that c represents 0, and either that d represents 1 and e represents 1 or d represents 0 and e represents 2. We prefer that R^7 represents hydrogen.

10 We particularly prefer R^1 to represent Ph_2CHCH_2- , hydrogen or $CH(Et)_2$, especially hydrogen or $CH(Et)_2$.

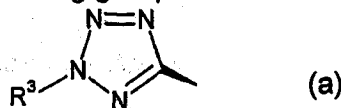
We particularly prefer R^2 to represent ethyl-piperidin-1-yl, $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OH)(CH(CH_3)_2)$, trans-4-amino-cyclohexyl, 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) CH_2CH_2- , ethyl-morpholin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, ethyl-pyridin-2-yl, 15 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$, cyclopentyl or ethylcyclohexyl, especially $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, 2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) CH_2CH_2- or ethyl-piperidin-1-yl.

In a first subset of compounds we prefer that the moiety

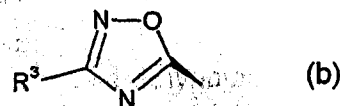


20

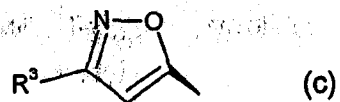
is selected from one of the following groups:



(a)



(b)



(c)

Group (a) is especially preferred; group (c) is also particularly preferred.

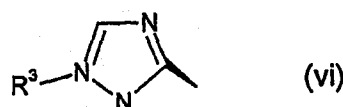
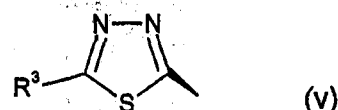
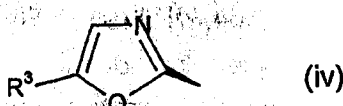
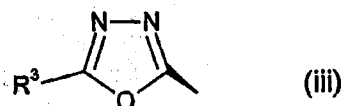
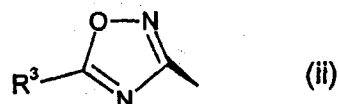
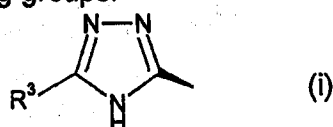
25

In a second subset of compounds we prefer Z^2 to represent C. We prefer Z^4 to represent N.

We prefer that the moiety



5 represents one of the following groups:



The above groups may be referred to hereinafter as (i) = triazolyl; (ii) = 4'-1,2,4 oxadiazolyl; (iii) = 4'-1,3,4 oxadiazolyl; (iv) = 1,3 oxazolyl; (v) = 1,3,4 thiadiazolyl; and (vi) = N-alkyl triazolyl. The groups above illustrated as (i) triazolyl, (ii) 4'-1,2,4 oxadiazolyl, (iii) 4'-1,3,4 oxadiazolyl and (vi) N-alkyl triazolyl are preferred. The group above illustrated as (i) triazolyl is most preferred.

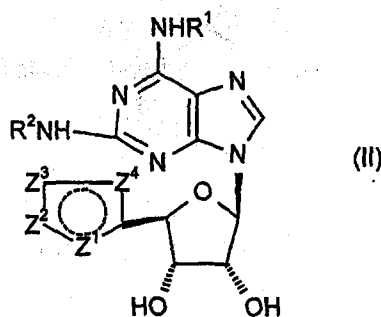
Other selective A2a agonist compounds may be defined by the following formulae (II) and (III):

WO 02/067909

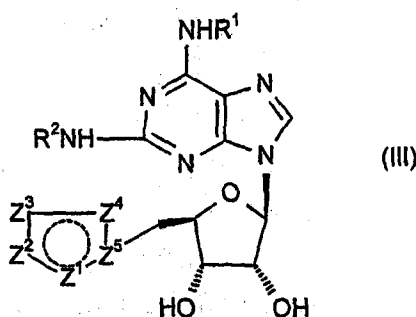
PCT/GB02/00809

442
439

13



wherein Z¹, Z², Z³ and Z⁴ together with the carbon atom form a 5-membered
 5 heterocyclic aromatic ring and variables R¹ and R² are as previously defined (Z¹,
 Z², Z³ and Z⁴ will independently represent C, N, O or S and, in the case of C and
 N, together with a sufficient number of hydrogen atoms to provide the ring with
 aromatic character. At least one of Z¹, Z², Z³ and Z⁴ will represent a heteroatom.
 Preferably at least one of Z¹, Z², Z³ and Z⁴ will represent a nitrogen atom. More
 10 preferably at least one of Z¹, Z², Z³ and Z⁴ will represent a nitrogen atom, two of
 the remainder independently will represent C or N and the fourth will represent
 C, N or O. In each case sufficient hydrogen atoms will be provided to give the
 ring aromatic character. However, we prefer that Z¹, Z², Z³ and Z⁴ do not all
 represent nitrogen);
 15 and



wherein Z¹, Z², Z³ and Z⁴ together with Z⁵ form a 5-membered heterocyclic
 20 aromatic ring and variables R¹ and R² are as previously defined (Z¹, Z², Z³ and
 Z⁴ will independently represent C, N, O or S and, in the case of C and N,
 together with a sufficient number of hydrogen atoms to provide the ring with
 aromatic character. At least one of Z¹, Z², Z³, and Z⁴ will represent carbon. We

WO 02/067909

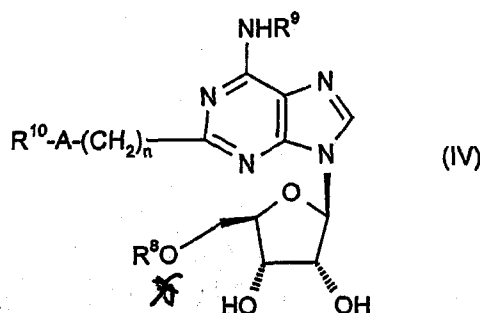
PCT/GB02/00809

14

prefer that one or two of Z^1 , Z^2 , Z^3 , and Z^4 represent N and the remainder represent C. Carbon atoms in the ring may be substituted by hydroxy).

Compounds of formula (I), (II) and (III) may be prepared following the methods of WO98/28319, WO99/38877, WO99/41267, WO99/67263, WO99/67264, WO99/67265 and WO99/67266 (all of Glaxo Group).

Other selective A2a agonist compounds may be defined by the following formula (IV):



wherein:

R^8 is alkyl or cyclopropylmethyl;

R^9 is phenyl-alkylene or naphthyl-alkylene, said alkylene chain being optionally further substituted by phenyl or naphthyl, each phenyl or naphthyl being optionally substituted by one or more substituents each independently selected from alkyl, alkoxy, halo and cyano;

n is 1 or 2;

A is NR^a , $NR^aC(O)$, $NR^aC(O)NR^a$, $NR^aC(O)O$, $OC(O)NR^a$, $C(O)NR^a$, NR^aSO_2 , SO_2NR^a , O , S or SO_2 ,

R^a is H, alkyl or benzyl optionally ring-substituted by one or more substituents each independently selected from alkyl, alkoxy, halo and cyano;

R^{10} is a group of the formula $-(CH_2)_q-R^p-B$;

q is 0, 1 or 2;

R^p is a bond, alkylene, cycloalkylene, phenylene or naphthylene, said cycloalkylene, phenylene and naphthylene each being optionally substituted by one or more substituents each independently selected from alkyl, alkoxy, halo and alkoxyalkylene;

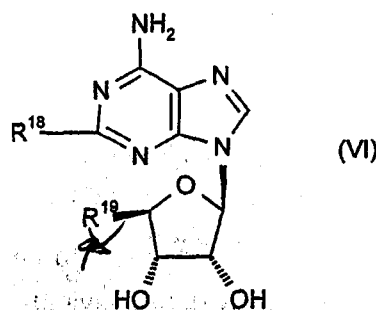
449
441

17

“het”, used in the definitions of R^{16} and R^{17} , means C-linked pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl, benzoxazolyl or quinoxalinyl, each being optionally substituted by C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, cyano or halo.

These compounds may be prepared following the method of WO00/77018.

Other selective A2a agonist compounds may be defined by the following formula (VI):



wherein:

R^{18} represents $-NH-N=CH$ -cyclohexyl, $-NH-N=CH-CH_2-CHMe_2$, $-O-CH_2-CH_2$ -(4-methyl-phenyl), $-CC-(CH_2)_{2-16}-Me$ (wherein $-CC-$ represents two carbons connected to each other by a triple bond) or $-O-(CH_2)_2$ -naphthyl, preferably $-NH-N=CH$ -cyclohexyl or $-NH-N=CH-CH_2-CHMe_2$; and R^{19} represents $HOCH_2-$ or $EtHNCO-$, preferably $HOCH_2-$.

Compounds of formula (VI) wherein R^{19} represents $HOCH_2-$ and R^{18} represents $-NH-N=CH$ -cyclohexyl or $-NH-N=CH-CH_2-CHMe_2$ are known by the code numbers WRC0474 (SHA211) and WRC0470 respectively.

Compounds of formula (VI) may be prepared as described in WO00/72799 and references contained therein.

The previously mentioned compounds may all be used in the form of physiologically acceptable salts if desired eg in order to optimise the biological or physical properties of the molecule.

450
442

5 The representation of formulae (I), (II), (III), (IV), (V) and (VI) indicate the absolute stereochemistry. When sidechains contain chiral centres the invention extends to mixtures of enantiomers (including racemic mixtures) and diastereoisomers as well as individual enantiomers. Generally it is preferred to use a compound of formula (I) in the form of a purified single enantiomer.

10 In use according to the invention the selective A2a receptor agonist may beneficially be combined in therapy with one or more further therapeutic agents, for example:

Short acting beta-2 agonists, eg albuterol (eg as free base or sulphate) or terbutaline (eg as sulphate);

15 Long acting beta-2 agonists, eg salmeterol (eg as xinafoate) or formoterol (eg as fumarate);

Glucocorticosteroids, eg fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate, mometasone furoate, ciclesonide, budesonide, rofleponide, triamcinolone acetonide;

20 Anti-cholinergic medicaments, eg ipratropium (eg as bromide), oxitropium, tiotropium;

Non-steroidal anti-inflammatory and/or anti-allergic compounds, eg ketotifen, cromoglycate (eg as sodium), nedocromil (eg as sodium);

DA2-beta-2 agonist compounds, eg 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl-2(3H)-benzothiazolone;

25 PDE4 inhibitors, such as cilomilast.

It will be understood that any of the above mentioned medicaments may be used in alternative salt forms and, where appropriate, in the form of enantiomeric mixtures (eg racemates) or single enantiomers.

30

Combinations of medicaments in therapy may either be administered sequentially or (preferably) simultaneously.

35 The A2a agonist according to the invention (together if appropriate with any other pharmaceutically active substances) may be formulated for administration

443

Se acepta el capítulo reivindicatorio modificado para su estudio.

Reivindicación 1-8: Compuestos de acuerdo a la fórmula I

Reivindicación 9 – 11: Composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto derivado de la fórmula I

Reivindicación 12: Método para la preparación de un compuesto de acuerdo a la fórmula I

Análisis de la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Claridad, concisión y soporte en la descripción:

Reivindicación 1 – 6: Se observa que el alcance de estas reivindicaciones es muy amplio dado que la forma de definir cada uno de los radicales de la fórmula I es demasiado numerosa, por lo cual se incluirían demasiados compuestos que superan lo ejemplificado por el solicitante (80 ejemplos, f.213-295), por lo cual se observa una carencia de concisión y de soporte en la descripción.

Reivindicación 8: Se observa que define el compuesto en mención por su utilización en un producto farmacéutico, lo cual no define claramente el objeto reclamado por el solicitante.

Reivindicación 9: Se observa que define el compuesto en mención por que es combinado con otros agentes y su utilización en una forma farmacéutica, lo cual no define inequívocamente la materia reclamada.

Análisis de la(s) Oposición(es) (Art 43 D 486)

Argumentaciones de la Oposición:

El abogado José REYES en calidad de apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A. explica, como sigue, el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud:

Frente al nivel inventivo y relacionado con D1 dice: "(...) anterioridad se revelan métodos de obtención para la misma clase de compuestos que los reivindicados por la solicitud (...) refiriéndose específicamente a los compuestos del mismo tipo que sirven como intermediarios, es decir a los compuestos de fórmula II, IV, VI, VIII, IX, XIIa, XIIc, XIId y XIle.

Con relación a D2 (WO 99/67262) dice: "(...) expone compuestos que son estrechamente relacionados a la estructura y a la actividad farmacológica de los compuesto reivindicados por la solicitud en cuestión, es otra palabra son derivados de purina y a la vez son agonistas de los receptores de adenosina del subtipo A2a..."

En conexión con D3 (WO 02/067909) dice: "(...) se exponen nuevamente compuestos del mismo tipo (derivados de purina) y con la misma actividad farmacológica (...) son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios inflamatorios u obstructivos (...)"

Frente a publicaciones científicas el oponente dice: "Respecto a la utilización de agonistas de receptor de adenosina A2a para el tratamiento de trastornos inflamatorios, específicamente trastornos inflamatorios obstructivos de las vías respiratorias, también es relevante señalar que dicha utilidad terapéutica también esta relacionada con anterioridad a dicho agonismo A2A en el estado de la técnica..."

Adiciona: "cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería como una clara guía para la obtención y utilización de dichos compuestos, el hecho que otros compuestos que comparten una relación estrecha en su estructura química (derivados de purina) así como el mismo mecanismo de acción (agonistas de receptor de adenosina A2a) sean terapéuticamente efectivos para los mismo tipos de trastornos... carece de nivel inventivo al reivindicar compuestos cuya estructura química (derivados de purina) se encuentran estrechamente relacionados a compuestos de mismo tipo señalados con anterioridad en el mismo estado de la técnica y que a su vez comparten el mismo mecanismo de acción y utilidad en terapéutica"

Respuestas del Solicitante:

Frente a los argumentos de la oposición respecto a la reclamación de usos, el solicitante ha presentado un nuevo capítulo reivindicatorio retirando dichos defectos del capítulo reivindicatorio.

Dice que D1 revela el compuesto de formula a6, (f410) y que el nuevo capítulo reivindicatorio reclama la excepción de que R1 no puede ser hidrógeno: "... se evita cualquier coincidencia entre los compuestos reclamados en la presente solicitud y aquellos divulgados en D1 (...) se dirige a solucionar un problema totalmente diferente al de la presente invención, por lo que no fue considerado como arte previo que afectase la patentabilidad de la presente invención."

Frente a D2 dice: "Los compuestos de la presente invención no (sic) presentan tal sustitución en la posición 5 del anillo ciclopentano. Es decir, D2 no proporciona sugerencias directas que hubiesen llevado a una persona medianamente versada en la materia a tener la mínima certeza de que los compuestos derivados de 4-(6-amino-9H-purin-9-il) ciclopentan-1,2, diol sin una sustitución de un anillo heterocíclico de 5 miembros en la posición 5 del ciclopentano, serían agonistas activos sobre el receptor adenosina A2A... se vería motivada a incluir un sustituyente heterociclo en la posición 5 del anillo ciclopentano, esperando obtener efecto biológicos sobre los receptores de adenosina A1"

Frente a D3 dice: "...nada en dicha referencia proporciona sugerencia que conduzcan específicamente al desarrollo de los compuestos... de la presente invención, y mucho menos a esperar que estos serian activos sobre el receptor de adenosina A2A. Por el contrario, D3 conduce necesariamente al empleo de compuestos que presente sin grupo tetrahidrofuran-3,4-diol, en lugar de un anillo ciclopentano den la posición 9 del núcleo de purina"

Respuesta del Examinador Técnico:

Se acepta el nuevo capítulo modificado para estudio y se entiende por superada la objeción realizada por la oposición frente a usos.

446

Se tendrán en cuenta las publicaciones citadas por el opositor para realizar el examen de patentabilidad, y se concluye que D1 no afecta la novedad de la presente solicitud ya que hay diferencias estructurales introducidas en el capítulo modificado en las reivindicaciones relacionadas con los compuestos, sin embargo, D1 si podría afectar la novedad o el nivel inventivo de la nueva reivindicación 12.

D2 pertenece al mismo campo técnico de la solicitud ya que revela agonistas del receptor A2A de adenosina. Se tendrá en cuenta para el examen de patentabilidad. D3 revela compuestos que pueden tener el mismo efecto farmacológico que los de la presente invención y sugiere que su estructura química estaría relacionada con los de la presente solicitud. Se pone en consideración la sugerencia de esta anterioridad.

Determinación del Estado de la Técnica

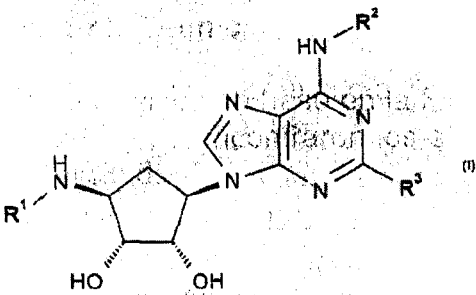
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente 2004-10-22 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	Oposición WO02067909	New method of bronchodilatory therapy	06.09.2002
D2	Oposición WO9967262	Adenosine derivatives	29.12.99

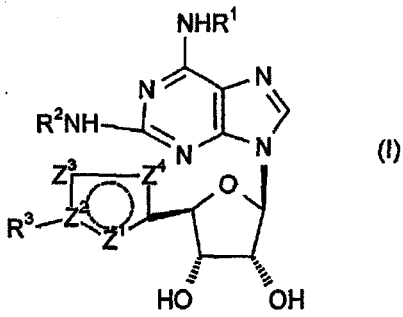
Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 dice: “Un compuesto de acuerdo a la formula I ...” (f.413)



D3 presenta métodos para inducir broncodilatación por medio de la administración de un agonista selectivo del receptor A2a (portada), y se refiere a un nuevo uso de una clase de moléculas en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades relacionadas (p.1, ln.1-5). Enseña que los agonistas de el receptor de adenosina A2a tiene acciones antiinflamatorias que pueden ser usadas en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas (p.1,ln.15-20, p.2, p.4, p.5). Además, muestra la relación entre los receptores de adenosina A2a y A1, y que estos están relacionados en su actividad farmacológicas así como en su afinidad, explica que los



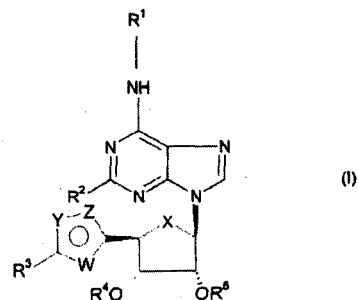
agonistas de receptor A2a puede tener afinidad por A1(p.5, ln.20-30). Presenta la estructura de formula I (p.7), donde: R1 es C3-8 cicloalquilo, H; R2, C3-8 cicloalquilo, H, C1-8, alquilo, R4R5N-C1-6 alquilo; Z2, C o N; Z1 y Z3 y Z4, heterociclo aromático (p.7-8). Presenta otras estructura que sugieren cambios en la posición de R1 en la presente solicitud(p.14 y 17). Además, presenta que los agonistas del receptor A2a puede estar benéficamente combinado con otros agentes como beta-agonistas, glucocorticosteroides, anticolinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores PDE4 (p.18, ln- 7-25).

La solicitud se diferencia de D1 en el grupo -NH-R1, la definición de R1 y el ciclopentano unido a la purina.

Se observa que a lo largo de la descripción hay numerosos ejemplos (ej.1-80) en los cuales sólo se muestra la obtención de los derivados de purina acá reclamados. Sin embargo, es de notarse que no hay datos biológicos que demuestren una respuesta biológica mejorada o un efecto inesperado conseguido por la materia acá reivindicada. Por lo tanto, el Efecto Técnico Logrado es obtener compuestos que pueden actuar como agonistas de receptores A2a de adenosina.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos alternativos para inducir broncodilatación.

D2 presenta compuestos agonistas del receptor de adenosina A1, presente compuestos de acuerdo a la formula I (portada), donde X representa O, CH2; R2, C1-3 alquilo, C1-3 alcoxi, halógeno o hidrógeno; R3 grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo (p.137); R4 y R5, H; R1, H y alquilo C1-12 (p.138)



Por otro lado, D3 además sugiere incluir cambios en el radical que se une al ciclopentano, de manera que para el experto habría sido posible llegar a concluir que podría introducir un grupo NH en dicha posición, dado que D3 presentada ejemplos que muestran modificaciones en los grupos funcionales de dicha posición (p.14 y 17). Adicionalmente, estas anterioridades presentan que estos agonistas pueden estar contenidos en combinación con otros activos en las composiciones farmacéuticas que los contienen.

La persona versada al enfrentarse al problema planteado habría sido sugerida por anterioridades que comparten el campo técnico como D3 a emplear derivados de purina como agonistas selectivos del receptor A2a de adenosina como los allí mostrados. D3 además sugiere al experto que los agonistas de receptores A1 logran también ser agonistas de A2a, por lo cual el experto habría sido motivado a ver características de ese tipo de agonistas para lograr modificar de manera positiva las purinas mostradas por D3, de manera que D2 – que presenta agonistas del receptor A1 – sugeriría reemplazar el O del ciclopentano por un CH2, y el R1 (D3) por un grupo H ó alquilo.

Se concluye entonces que la materia reclamada en la presente solicitud carece de nivel inventivo. Las demás reivindicaciones no añaden características que le confieran nivel inventivo a la solicitud.

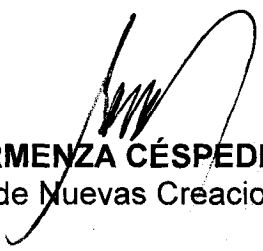
Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	Oposición WO02067909	1-12	Nivel inventivo
D2	Oposición WO9967262	1-12	Nivel inventivo

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
26 NOV. 2010

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 2816	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------