

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVAS TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDE 2".-Clase C07D 487/04.-Expediente número NC2017/0003004.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 16 de julio del 2018 y a mi solicitud de plazo del 04 de octubre del 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8625** en relación con el título, la claridad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar, en relación con el título, el examinador señala que éste es muy general y por ende, al menos debe mencionar la diana a la cual se dirige los compuestos de la presente invención.

En respuesta a la anterior objeción, me permito expresar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"NUEVAS TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDINAS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDE 2"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención y sus características técnicas. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Por otra parte, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para incluir la definición de los términos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y alcoxi, con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada. Dichas modificaciones presentan sustento en las páginas 4 y 5 de la descripción actualmente presentada.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2-12:** Corresponden a las reivindicaciones 2-12 actualmente presentadas.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por 12 reivindicaciones**, el cual cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la memoria descriptiva y se refiere de manera clara y concisa a las nuevas triazolo[4,5-D]pirimidinas, objeto de la presente solicitud.

4.2. **Claridad y Concisión de las Reivindicaciones**

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, el examinador menciona lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es concisa cuando emplea los siguientes términos: "alquilsulfonilfenilo, alquiltetrazolilo, alquioxadiazolilo, halohidroxialquilo, haloalquilo, alquioxetanilo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilocicloalquilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, alquilpiridinilo, alquilpirazolilo, alquioxazolilo o cicloalquenilo", con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones que no encuentran sustento en las definiciones del capítulo descriptivo."*
- *"La anterior objeción aplica para las siguientes reivindicaciones, cuando emplean dichos términos carentes de concisión: 2 y 4."*

Frente a los anteriores señalamientos, atentamente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde la nueva reivindicación 1 define los siguientes términos y la cantidad de átomos que hacen parte de los mismos:

- alquilo,
- cicloalquilo,
- cicloalquenilo, y
- cicloalcoxi.

En vista de las definiciones indicadas, me permito afirmar que se ha limitado el capítulo reivindicatorio, y los términos mencionados por el examinador ahora son claros, concisos y cuentan con pleno sustento en la descripción.

Por lo anterior amablemente solicito a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

Finalmente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo supera completamente las objeciones de claridad presentadas por examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

A este respecto, el examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 12 carece de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos WO2013068306 (**D1**) y WO2013076182 (**D2**).

De esta manera, el examinador afirma que D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, pues este documento divulga compuestos derivados de [1,2,3]triazolo[4,5-D]pirimidinas como agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2.

De acuerdo con el análisis del examinador, la diferencia entre la invención definida en D1 y la reivindicación 1, reside en que en la presente solicitud divulga compuestos que presentan diferencias en las sustituciones R^3 y R^4 sobre el anillo triazolo[4,5-d]pirimidina. En este orden de ideas, el examinador afirma que el efecto asociado a dicha diferencia, consiste en la obtención de compuestos alternativos a D1 derivados de triazolo[4,5-D]pirimidinas como agonistas preferentes del receptor canabinoide 2.

Por otra parte, el examinador asegura que el documento D2 divulga derivados de [1,2,3]triazolo[4,5-D]pirimidinas que presentan actividad como agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2, similares a los de la presente invención.

En dicho documento, R³ puede ser un heterociclo como piperidinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, entre otros. De esta manera, teniendo en cuenta que la solicitud define a R³ y a R⁴ como susituyentes de tipo halopiridinilo, alquilpiridinilo, alquilpirazolilo, alquioxazolilo, pirazolilo, imidazolilo o benciltriazolilo, el examinador considera que esta sustitución se encuentra anticipada por D2.

Consecuentemente, el examinador asegura que una persona versada en la materia añadiría las sustituciones de R³ del documento D2 a los compuestos de D1, llegando así a la materia reclamada en la reivindicación 1 y por ende, dicha reivindicación y sus dependientes 2-12 carecen de nivel inventivo.

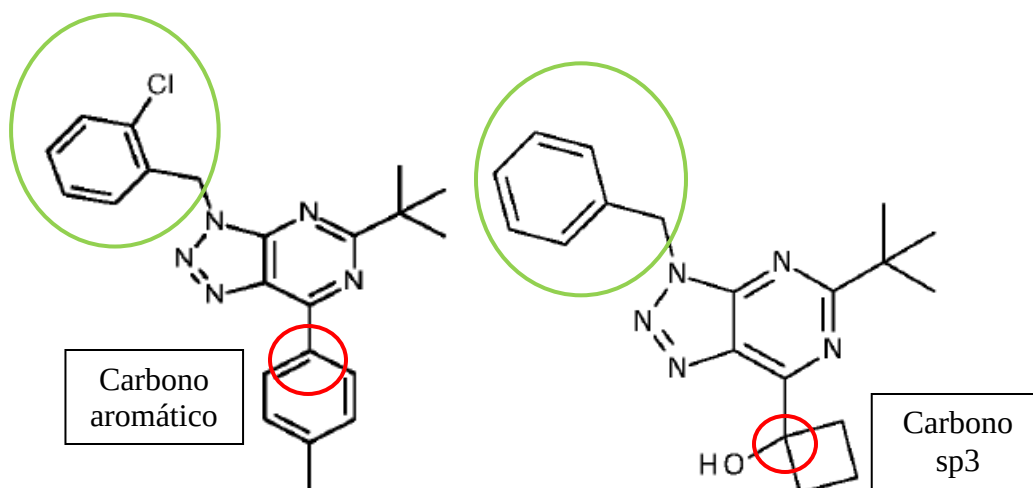
Adicionalmente, el examinador concluye que no encuentra evidencia de una actividad superior o una ventaja de los compuestos reivindicados frente a los conocidos en D1.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos señalados no anticipan de ninguna manera los compuestos triazolo[4,5-D]pirimidinas, tal y como se evidencia a continuación:

➤ Diferencias de la presente invención con los documentos D1 y D2

Frente al documento D1, la presente invención tiene una gran diferencia estructural (*ver a continuación*), pues en la reivindicación 1, es claro que los radicales R² a R⁴ se encuentran unidos al anillo de pirimidina a través de **un átomo de carbono** (círculo rojo), siendo este último un centro sp³ o un carbono aromático. Por el contrario, los compuestos divulgados en D1 presentan el sustituyente R² junto al anillo de pirimidina, y los radicales R³ a R⁴ junto al sustituyente R² por medio de un **átomo de nitrógeno** (círculo azul).

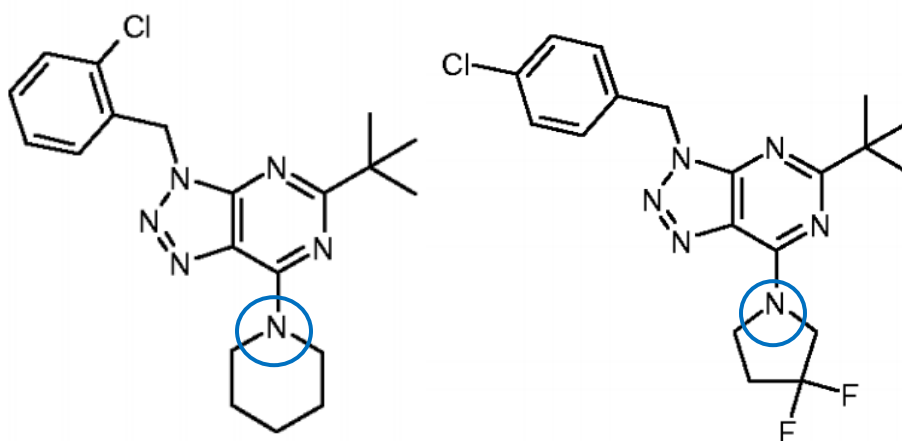
De manera similar, el documento D2 divulga compuestos en los cuales la posición 7 del anillo de triazolopirimidina se encuentra sustituida por R³, el cual está definido como N-R⁴R⁵. Así, los radicales R⁴ y R⁵ se unen al anillo de pirimidina por medio también de un **átomo de nitrógeno** (círculo azul) en lugar de un átomo de carbono. Adicionalmente, los compuestos divulgados en este documento presentan la sustitución -AR¹ en la posición 2 del anillo triazolopirimidina (círculo verde), mientras que los compuestos de la presente invención presentan dicha sustitución en la posición 3 del anillo (círculo verde).



Ejemplo 1

Ejemplo 31

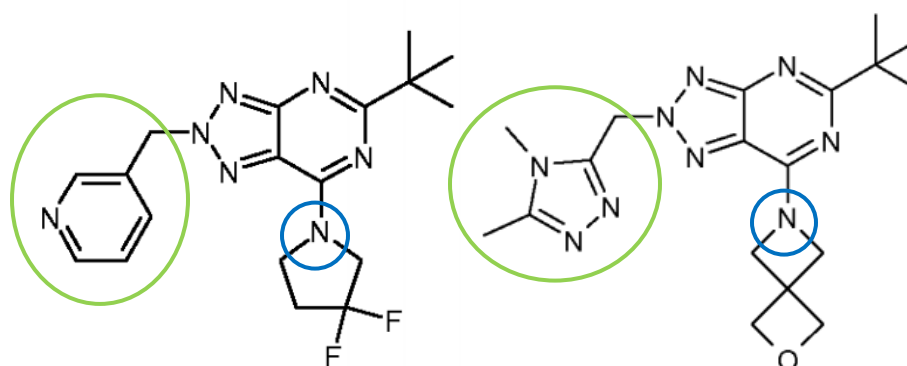
De la presente invención



Ejemplo 2

Ejemplo 66

Del documento D1



Ejemplo 16

Ejemplo 105

Del documento D2

En este orden de ideas, amablemente me permito afirmar que para una persona versada en la materia, dichas diferencias son significativas y tienen un fuerte impacto en la molécula por los siguientes motivos:

- ✓ El hecho de intercambiar un átomo de carbono por un átomo de nitrógeno puede cambiar la naturaleza electrónica de la molécula (dicho átomo puede protonarse). Adicionalmente, el par electrónico libre del nitrógeno puede afectar la forma de unión y actividad de los compuestos con su receptor.
- ✓ Un residuo aromático como se observa en el ejemplo 1, es un residuo plano. De esta forma, la interacción de dicho residuo con su receptor se lleva a cabo de una manera completamente diferente.
- ✓ Los residuos alifáticos R^2 a R^4 de la reivindicación 1 (ejemplo 31) presentan una orientación tridimensional diferente a la del residuo amino de los compuestos de los documentos D1 y D2, y por ende su interacción con el receptor también se lleva a cabo de una manera diferente.
- ✓ La posición del radical R^1 en una posición diferente del anillo triazolopirimidina en los compuestos del documento D2 (Ejemplos 16 y 105) podrían indicar una forma de unión e interacciones atómicas diferentes con el receptor, y por ende, una actividad reducida.

De esta forma, las interacciones tanto estéricas como electrónicas de los compuestos reclamados en la presente solicitud con la diana molecular de trabajo son sustancialmente diferentes a la de los compuestos divulgados por los documentos citados, y por ende, como se discutirá más adelante, los compuestos reclamados exhiben una selectividad sorprendentemente mejor hacia el receptor CB2 sobre el receptor CB1.

En vista de lo mencionado, me permito concluir que una persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para unir los radicales R^3 y R^4 de la presente solicitud por medio de un átomo de carbono, ya que ninguno de los compuestos de los documentos citados enseñan dicha posibilidad. Es más, las enseñanzas de dichos documento dirigirían a la persona en una dirección diferente. En consecuencia, la materia reclamada con todas y cada una de sus características técnicas esenciales no se puede obtener de manera obvia a partir de los documentos D1 y D2.

Para finalizar este numeral, respetuosamente me permito señalar que el examinador en el oficio N° 8625, p. 5 ha cometido un error, pues en la tabla comparativa señala que la reivindicación 1 de los documentos citados establece:

- D1: "(...) y R^3R^4 junto al átomo de carbono al que están unidos (...)"
- D2: "(...) y R^3R^4 junto al átomo de carbono al que están unidos (...)"

Sin embargo, los documentos citados en la reivindicación 1 mencionan:

- D1: "(...) y R^3R^4 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos (...)"
- D2: "(...) y R^4R^5 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos (...)"

➤ **Efecto inesperado de los compuestos reivindicados**

En adición a los argumentos mencionados anteriormente, amablemente me permito llamar la atención del examinador al hecho de que contrario a sus afirmaciones, los compuestos de la presente invención si presentan un efecto técnico inesperado.

En este orden de ideas, amablemente me permito indicar que el solicitante de manera sorprendente e inesperada ha identificado que los compuestos de la reivindicación 1 presentan una selectividad mucho más alta por el receptor agonista CB2 que por el receptor CB1, lo cual es crucial con el fin de evitar efectos adversos.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito afirmar que los datos divulgados en la presente solicitud demuestran que los compuestos reivindicados presentan una selectividad superior por el receptor CB2 que por el receptor CB1. Así, amablemente me permito citar la tabla 1 del ejemplo 46 de la descripción actualmente presentada, la cual divulga los valores EC_{50} de algunos de los compuestos reivindicados tanto para el receptor CB2 como para el receptor CB1.

Tabla 1. EC_{50} de los primeros 10 compuestos de la presente solicitud para los receptores CB2 y CB1.

Ejemplo	CB2 AMPc_h EC_{50} μ M	CB1 AMPc_h EC_{50} μ M
1	0,2055	>10
2	0,0285	>10
3	0,239	>10
4	0,0652	>10
5	0,0882	>10
6	0,0027	>10
7	0,4875	>10
8	0,0174	>10
9	0,0443	>10
10	0,0802	>10

Los datos de la tabla demuestran que los compuestos de la presente solicitud son agonistas de los receptores CB2 con valores EC_{50} inferiores a 1 y 0,05 μM , lo cual significa que pueden ser hasta 500 veces más activos con el receptor CB2 que con el receptor CB1.

Por otra parte, atentamente me permito señalar que adjunto a este memorial encontrará los documentos A y B. Dichos documentos corresponden a los valores EC_{50} y K_i (con el receptor CB1) de algunos los compuestos reivindicados en la presente solicitud y el documento D1, respectivamente.

En ese orden de ideas es importante resaltar que los valores K_i hacen referencia a la afinidad de unión de un compuesto por su receptor. Por otra parte, los valores EC_{50} únicamente indican si hay una actividad funcional con el receptor. De esta manera, una persona versada en la materia reconoce que bajos valores de EC_{50} y bajos valores K_i indican una alta actividad y una alta afinidad con el receptor, respectivamente.

De esta forma, en el documento A se evidencia que casi todos los compuestos de los ejemplos de la reivindicación 1 (excepto 4), presentan altos valores EC_{50} de CB1 cAMP humano al igual que altos valores K_i de CB1 humano (valores superiores a 10 μM). Lo anterior indica que los compuestos reivindicados presentan **baja afinidad y baja actividad con el receptor CB1**.

Por el contrario, en el documento B se evidencia que 146 de 240 moléculas divulgadas en D1 (más del 50%, *ver casillas color rojo*) presentan un valor no satisfactorio ya sea para CB1 K_i o EC_{50} (valores inferiores a 10 μM), lo cual indica que dichos compuestos pueden presentar una **mayor afinidad y/o actividad con el receptor CB1** con respecto a los compuestos de la presente invención, presentando así una mayor cantidad de efectos adversos.

De esta manera, es evidente que los compuestos de la presente invención son inesperadamente y significativamente más selectivos hacia el receptor CB2 y menos selectivos hacia el receptor CB1 sobre los compuestos divulgados por el documento D1. Por ende, contrario a las afirmaciones del examinador, los compuestos reclamados si presentan un efecto técnico inesperado.

En vista de los argumentos presentados, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar nuevas triazolo[4,5-d]pirimidinas, compuestos que presentan pleno soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las nuevas triazolopirimidinas, que son objeto de la solicitud en estudio son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos referenciados por el examinador, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar los siguientes documentos:

- (i) Copia de las páginas **55** a **59** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por **12 reivindicaciones** y que reemplaza al actualmente presentado ante ese Despacho.
- (ii) Documento A (EC50 Y KI Receptor CB1); y
- (iii) Documento B (EC50 Y KI Receptor CB1).

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

D1

D1 Example	Ec50:cho- dukx homsa cnr1 clone 20 cre- luc:MODI FIER	Ec50:cho- dukx homsa cnr1 clone 20 cre-luc	hum CB1 Ki:MODIF IER	hum CB1 Ki	D1
1		1,06409		1,4459	x
2		0,55516		1,8427	x
3		0,15979		0,7511	x
4		0,19019		1,9706	x
5		0,63181		0,8821	x
6		0,306145		0,2931	x
7	>	10		3,2262	x

D1

10

0,4039

0,2826

x

57

>

10

2,5224

x

11

1,09382

5,5364

x

12

1,10666

5,5449

x

14

1,23049

4,8941

x

15

0,96954

3,7384

x

19

0,13116

1,1303

x

20

0,34633

1,0554

x

D1

21		0,60106	1,049	x
22		1,49932	1,4905	x
24		0,4758	1,7055	x
25		0,91911	4,649	x
26			5,6168	x
27	>	10	6,6955	x
29		1,63169	6,6517	x
31		1,26301	2,5098	x

D1

32	>	10		4,6367	x
33		0,76404		5,7939	x
34		2,2735	>	10	x
35	>	10		3,5798	x
36		0,4325		1,8421	x
37		0,49181	>	10	x
38		0,36114		3,5153	x
39		1,33196	>	10	x

D1

41		1,21935	4,0002	x
42		0,99079	1,2732	x
43		0,62611	1,4437	x
44	>	10	5,0424	x
46		2,31341	2,8996	x
48	>	10	5,5806	x
49		0,15549	4,1448	x
50		0,13936	2,4815	x

53	>	10	5,1705	x
54	>	10	3,0217	x
56	>	10	1,6134	x
60	>	10	5,4878	x
64	>	10	3,0705	x
65		0,22018	1,0303	x
66	>	10	4,8491	x
67		0,16246	0,6987	x

D1

68	>	10	1,5821	x
69		0,27599	0,8708	x
70		0,05079	0,1631	x
71	>	10	1,1095	x
72		0,04103	0,148	x
73		0,0609	0,2741	x
74		0,05588	0,0973	x
75		0,09782	1,3467	x

D1

78		0,14328	0,8537	x
79		0,08234	0,4931	x
80		0,06928	0,2987	x
81		0,06889	0,5443	x
82		0,25234	1,515	x
83		0,2834	0,8863	x
84		0,45097	1,3933	x
85	>	10	4,727	x

D1

86		0,37103	1,592	x
87		0,2698	0,7773	x
88		0,39074	1,2016	x
89		0,46322	0,6198	x
90		0,37007	1,4326	x
94	>	10	6,1919	x
96		0,16674	0,5503	x
97		0,50276	0,1435	x

98

0,09802

0,0938

x

99

0,49732

0,847

x

100

0,10999

0,5499

x

101

>

10

3,1245

x

102

>

10

5,8986

x

103

0,41466

0,5552

x

104

>

10

3,2948

x

105

>

10

4,7025

x

106	>	10	5,6712	x
108	>	10	6,1128	x
109	>	10	7,0411	x
110		0,25033	1,108	x
111		0,1366	0,8014	x
112		0,01261	0,0115	x
113		0,20131	0,6012	x
114	>	10	2,4391	x

D1

115	>	10	6,6205	x
117	>	10	3,7223	x
119		0,09103	0,9638	x
120		0,18122	0,9789	x
121	>	10	0,8652	x
122	>	10	2,4679	x
123		0,30588	1,6291	x
124		0,27592	0,4573	x

D1

126

0,49635

0,7035

x

127

>

10

4,5263

x

129

0,67018

0,6991

x

130

0,5644

2,0492

x

131

>

10

2,6627

x

132

2,2134

x

134

0,23412

0,3879

x

135

1,39704

2,0379

x

138	>	10	6,5891	x
141	>	10	4,2152	x
142	>	10	5,3409	x
143		1,41233	1,7686	x
144		0,12274	0,1259	x
145		1,478485	1,7645	x
147		0,20897	0,144	x
148	>	10	5,4555	x

D1

149	>	10	5,4902	x
-----	---	----	--------	---

155	>	10	3,1906	x
-----	---	----	--------	---

156	>	10	6,4766	x
-----	---	----	--------	---

157	>	10	0,8447	x
-----	---	----	--------	---

163			1,6681	x
-----	--	--	--------	---

174	>	10	6,1381	x
-----	---	----	--------	---

175	>	10	3,2476	x
-----	---	----	--------	---

176		2,00221	> 10	x
-----	--	---------	------	---

D1

178

1,88729

1,8246

x

179

>

10

2,3696

x

186

0,13737

0,1759

x

187

0,11914

0,3941

x

188

>

10

0,3524

x

189

>

10

1,4713

x

190

>

10

3,5187

x

198

1,70863

>

x

202	>	10		3,8002	x
203	>	10	>	3,8337	x
205	>	10		2,8704	x
210	>	10		4,2075	x
211	>	10		2,6419	x
212	>	10	>	1,2127	x
217	>	10		1,8353	x
204	>	10		1,8255	x

D1

219	>	10	>	3,5006	x
221-a		1,80454		10	x
222-a		0,89386		2,0521	x
223-a		0,213755		1,2554	x
224-a		0,89859		0,8978	x
225-a	>	10	>	1,6999	x
221-b		0,85256	>	10	x
223-b		0,24607		10	x

224-b	>	10	1,9799	x
-------	---	----	--------	---

225-b	>	10	7,1926	x
-------	---	----	--------	---

8	>	10
---	---	----

9	>	10	>	10
---	---	----	---	----

58	>	10
----	---	----

13	>	10	>	10
----	---	----	---	----

16	>	10	>	10
----	---	----	---	----

17	>	10	>	10
----	---	----	---	----

18	>	10	>	10
23	>	10	>	10
28	>	10	>	10
30	>	10	>	10
40	>	10	>	10
45	>	10	>	10
47	>	10	>	10
51	>	10	>	10

52	>	10	>	10
59	>	10	>	10
55	>	10	>	10
61	>	10	>	10
62	>	10	>	10
63	>	10	>	10
76	>	10	>	10
77	>	10	>	10

D1

91

>

10

92

93

>

10

>

10

95

>

10

107

>

10

116

>

10

>

10

118

>

10

>

10

125

>

10

>

10

128	>	10	>	10
133	>	10	>	10
136	>	10	>	10
137	>	10	>	10
139	>	10	>	10
140	>	10	>	10
146	>	10	>	10
150	>	10	>	10

151	>	10	>	10
152	>	10	>	10
153	>	10	>	10
154	>	10	>	10
158	>	10	>	10
159	>	10	>	10
160	>	10	>	10
161	>	10	>	10

162	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

164	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

165	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

166	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

167	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

168	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

169	>	10
-----	---	----

170	>	10
-----	---	----

171	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

172	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

173			>	10
-----	--	--	---	----

177	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

180	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

181	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

182	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

183	>	10	>	10
-----	---	----	---	----

184 > 10

185 > 10 > 10

191 > 10

192 > 10 >

193 > 10 10

194 > 10

195 > 10

196 > 10

197	>	10	
199	>	10	10
200	>	10	
201	>	10	
206	>	10	
207	>	10	>
208	>	10	> 10
209	>	10	10

213

>

10

>

10

214

>

10

10

215

>

10

>

216

>

10

10

218

>

10

220

>

10

>

10

226-a

>

10

>

10

227-a

>

10

>

10

228-a

>

10

>

10

229-a

>

10

>

230-a

>

10

>

10

222-b

>

10

>

10

226-b

>

10

227-b

>

10

>

228-b

>

10

>

10

229-b

>

10

>

10

D1

230-b

>

10

>

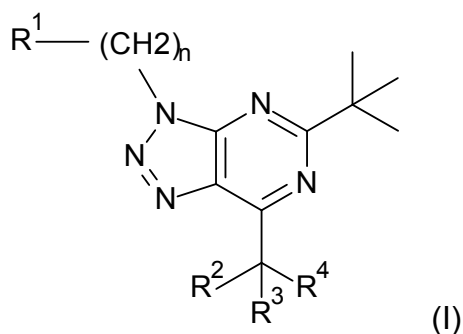
10

Example	Ec50:cho- dukx homsa cnr1 clone 20 cre- luc:MODI FIER	Ec50:cho- dukx homsa cnr1 clone 20 cre-luc	hum CB1 Ki:MODIF IER	hum CB1 Ki
1	>	10		
2	>	10	>	10
3	>	10		
4	>	10	>	10
5	>	10	>	10
6	>	10	>	10
7	>	10		
8	>	10	>	10
9	>	10	>	10
10	>	10	>	10
11	>	10	>	10
12	>	10	>	10
13	>	10	>	10
14	>	10	>	10
15	>	10		
16	>	10	>	10
17	>	10	>	10
18	>	10	>	10
19	>	10	>	10
20	>	10	>	10
21	>	10	>	10

22	>	10		
23	>	10	>	10
31		0,6454	>	10
32	>	10		
24	>	10	>	10
25	>	10		
26	>	10		
27	>	10	>	10
28	>	10		
29	>	10		
33	>	10	>	10
34	>	10	>	10
35	>	10	>	10
36	>	10		5,8422
37	>	10		5,0759
38	>	10	>	10
39	>	10	>	10
40		1,80927		4,3013
41	>	10	>	10
30	>	10	>	10
42	>	10	>	10
43	>	10	>	10
44	>	10	>	10
45b	>	10	>	10
45a	>	10	>	10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

n es 0, 1 ó 2,

R^1 esfenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, alquiltetrazolilo, alquinoxadiazolilo, halohidroxialquilo, oxolanilo, oxetanilo, haloalquilo, halopiridinilo o alquinoxetanilo,

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno o haloalquilo, y

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre alquilo, o

R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman cicloalquilo, tietanilo, haloalquilocicloalquilo u oxotietanilo,

o

R^2 se encuentra ausente, y

R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman alquilfenilo, halofenilo, alcoxifenilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, alquilpirazolilo, fenilo, alquinoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benciltriazolilo o cicloalquenilo,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde

alquilo, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono;

cicloalquilo, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono;

cicloalquenilo, solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente en donde uno o más enlaces simples carbono-carbono se reemplazan por un doble enlace carbono-carbono; y

alcoxi, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O- en el que el término alquilo tiene el significado dado previamente.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo, halofenilo, alquiltetrazolilo o alquinoxadiazolilo.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es fenilo, clorofenilo, metiltetrazolilo o metiloxadiazolilo.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se encuentra ausente y R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman halopiridinilo, alquilpirazolilo o alquinoxazolilo, o R² es hidroxilo y R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman cicloalquilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² se encuentra ausente y R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman fluoropiridinilo, metilpirazolilo o metiloxazolilo, o R² es hidroxilo y R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman ciclobutilo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es 1.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de entre:

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metilfenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-fluorofenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(4-metoxifenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(2-fluorofenil)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(5-metilpiridín-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(1-metilpirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-feniltriazolo[4,5-d]pirimidina,

4-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol,

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(2-metilsulfonilfenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,

5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,
 3-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol,
 2-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol,
 1-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-4,4,4-trifluorobután-2-ol,
 (2S)-3-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-1,1,1-trifluoropropán-2-ol,
 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(oxolán-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(oxetán-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-3-[(3-cloropiridín-2-il)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 1-[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]-2-metilpropán-2-ol,
 5-*terc*-butil-3-[(3-metiloxetán-3-il)metil]-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-7-(1H-pirazol-4-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]-7-(1H-pirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 4-[5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol,
 5-*terc*-butil-7-(1H-imidazol-2-il)-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,
 7-(3-benciltriazol-4-il)-5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidina,
 3-[[5-*terc*-butil-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol,
 1-(3-bencil-5-*terc*-butiltriazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobután-1-ol,
 3-bencil-5-*terc*-butil-7-(1-fluorociclobutil)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclobután-1-ol,
 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclopentán-1-ol,

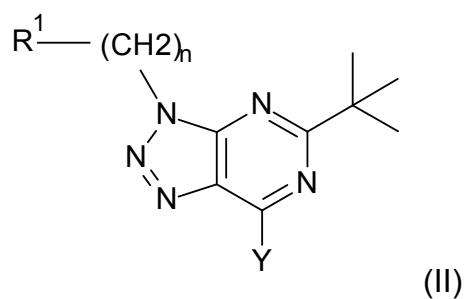
1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclohexán-1-ol,
 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]cicloheptán-1-ol,
 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]ciclooctán-1-ol,
 3-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]pentán-3-ol,
 3-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]tietán-3-ol,
 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-3-(difluorometil)ciclobután-1-ol,
 1-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-3-(difluorometil)ciclobután-1-ol,
 3-[5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-1-oxotietán-3-ol,
 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-[1-(fluorometil)ciclopropil]triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(ciclopenten-1-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina y
 3-bencil-5-*terc*-butil-7-ciclopentil-triazolo[4,5-d]pirimidina.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de entre:

5-*terc*-butil-3-[(2-clorofenil)metil]-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidina,
 3-[[5-*terc*-butil-7-(2-metilpirazol-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol,
 4-[5-*terc*-butil-3-[(1-metiltetrazol-5-il)metil]triazolo[4,5-d]pirimidín-7-il]-5-metil-1,2-oxazol,
 3-[[5-*terc*-butil-7-(6-fluoropiridín-3-il)triazolo[4,5-d]pirimidín-3-il]metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol y
 1-(3-bencil-5-*terc*-butiltriazolo[4,5-d]pirimidín-7-il)ciclobután-1-ol.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una de las etapas siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (II):



en presencia de $B(OH)_2CR^2R^3R^4$ o $B(OR)_2CR^2R^3R^4$ en presencia de una base y un catalizador de paladio, en el que n y R^1 a R^4 son tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, Y es cloro o bromo y $B(OR)_2$ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo, en donde la base es Cs_2CO_3 y donde el catalizador de paladio es $Pd(PPh_3)_4$; o

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente en presencia de n-butil-litio seguido de la adición de $R^3C(O)R^4$, en el que R^3 y R^4 son tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, preparado siguiendo un procedimiento según la reivindicación 9.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como sustancia terapéuticamente activa.
12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador terapéuticamente inerte.