

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

E. _____ S. _____

D. **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
Rad: 01-063014-00012-0000
Fec: 2007-02-23 16:33:48 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 32

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención para
"NUEVOS DERIVADOS DE ANDROSTANO ANTI-INFLAMATORIOS".
Clase A.61.-Expediente número 01-063.014.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Octubre de 2006 y a mi memorial de plazo de 21 de Diciembre de 2006.

2. Antes de referirme a las objeciones realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1619**, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio:

- Reivindicación original 5: Se ha modificado para definir de manera precisa la naturaleza del anillo aromático heterocíclico, introduciendo los sustituyentes específicos de las reivindicaciones originales 7, 10 y 12 de tal manera que la nueva reivindicación 5 se lee como sigue: "Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque heteroarilo representa un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros en donde el anillo heterocíclico es furanilo, pirrolilo o tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo o tiadiazolilo, estando dicho anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido".
- Reivindicaciones originales 7, 8, 9, 10, 11 y 12: Me permito manifestar que como consecuencia de la inclusión en la nueva reivindicación 5, de la materia reivindicada por las reivindicaciones originales 7, 10 y 12; las reivindicaciones originales 7, 8, 9, 10, 11 y 12 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.
- Reivindicaciones originales 13 a 22 (nuevas reivindicaciones 7 a 16): Como consecuencia de la eliminación de las reivindicaciones 7, 8, 9, 10,

11 y 12, las reivindicaciones originales 13 a 22 han sido reenumeradas como nuevas reivindicaciones 7 a 16 y su dependencia ha sido ajustada buscando la coherencia del capítulo reivindicatorio.

- Nueva reivindicación 17: Me permito manifestar que se ha introducido una nueva reivindicación 17 la cual se refiere a un compuesto específico, de tal manera que se lee como sigue: "Un compuesto de la fórmula I el cual es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico".

Sobre este particular, me permito manifestar que la introducción de la nueva reivindicación 17 no amplía de manera alguna el alcance de la invención, toda vez que dicho compuesto encuentra total sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio; a saber, en la nueva reivindicación 16 (reivindicación original 22) ?

- Reivindicaciones originales 23 a 32 (Nuevas reivindicaciones 18 a 27): Como consecuencia de la eliminación de las reivindicaciones originales 7, 8, 9, 10, 11 y 12 y la introducción de la nueva reivindicación 17, las reivindicaciones originales 23 a 32 han sido reenumeradas como nuevas reivindicaciones 18 a 27, y las dependencias se han modificado buscando la coherencia del capítulo reivindicatorio.

3. El señor Examinador en el Concepto Técnico No. **1619**, objeta la claridad de las reivindicaciones 5 y siguientes debido al "carácter amplio e inespecífico de algunos de los términos que se emplean en el capítulo allegado, por cuanto al mencionar un radical heteroarilo se está haciendo uso de un sin número de sustituyentes comprendidos todos en un gran capítulo de la química heterocíclica".

Sobre este particular, me permito manifestar que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio dirigidas a definir de manera más precisa, con nombres específicos, el sustituyente heteroaril, se supera la objeción de claridad a este respecto.

4. Por otro lado, el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **1619**, objeta el nivel inventivo de la solicitud en estudio con base en la existencia de los documentos **US 3856828 (D1)**, **US 4335121 (D2)**, **US 3828080 (D3)** y **EP 0057401 (D4)**, argumentando lo siguiente:

- Los compuestos de fórmula (I) del documento **D1** son análogos a los compuestos reivindicados por la presente solicitud.
- Los compuestos del documento **D2** son análogos estructurales de aquellos reivindicados por la solicitud en estudio y la única diferencia entre los compuestos en mención radica en las connotaciones del sustituyente R_2 .
- Los documentos **D3** y **D4** presentan núcleos estructurales con características similares a las que presenta el núcleo reclamado por la solicitud en estudio.

Sobre este particular, a continuación me permito presentar las **claras** diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y aquellos enseñados por los documentos citados, razón por la cual **no puede afirmarse que los compuestos de la presente invención hayan sido evidentemente derivados del estado de la técnica:**

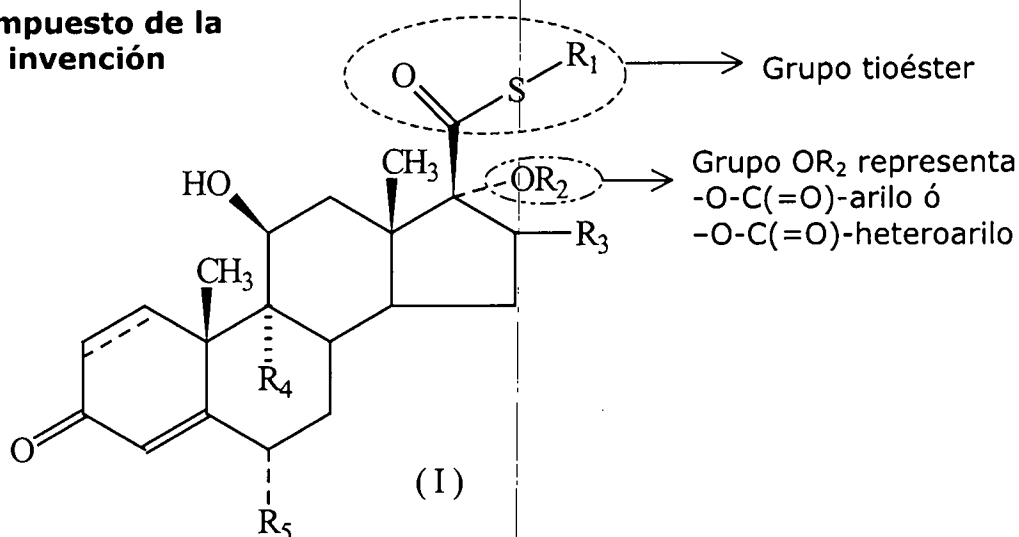
- Con respecto al documento **D1**, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las importantes diferencias estructurales existentes entre los compuestos reivindicados por la presente solicitud y aquellos enseñados por el documento citado (ver reivindicaciones del documento citados, de las cuales anexo copia resaltada): En primer lugar los compuestos de la invención tienen en la posición 17β un grupo $-C(=O)-S-R_1$ mientras que los compuestos del documento citado tienen en esa posición un grupo $-C(=O)-O-R_4$, los cuales, como puede apreciar cualquier persona versada en la materia, evidentemente son sustituyentes **diferentes**; por lo tanto, es importante tener en cuenta que no existe ninguna indicación en el documento citado que sugiera la presencia de un grupo tioéster en la molécula, ya que en **D1** lo que se está enseñando es la existencia de un grupo éster, y además que una cosa es un átomo de oxígeno y otra **muy diferente** es un átomo de azufre, lo cual es de vital importancia dado que no es posible predecir en lo absoluto el efecto que puede llegar a tener el reemplazo de un grupo éster por un grupo tioéster, sobre las propiedades farmacológicas de la molécula y de esta manera no es posible afirmar que los compuestos de la presente invención fueron evidentemente derivados del estado de la técnica; específicamente del documento **D1**.

Por otro lado, se hace aún más evidente la diferencia existente entre la estructura del compuesto de la invención y aquella enseñada por el documento **D1**, al observar que en la molécula de la invención el

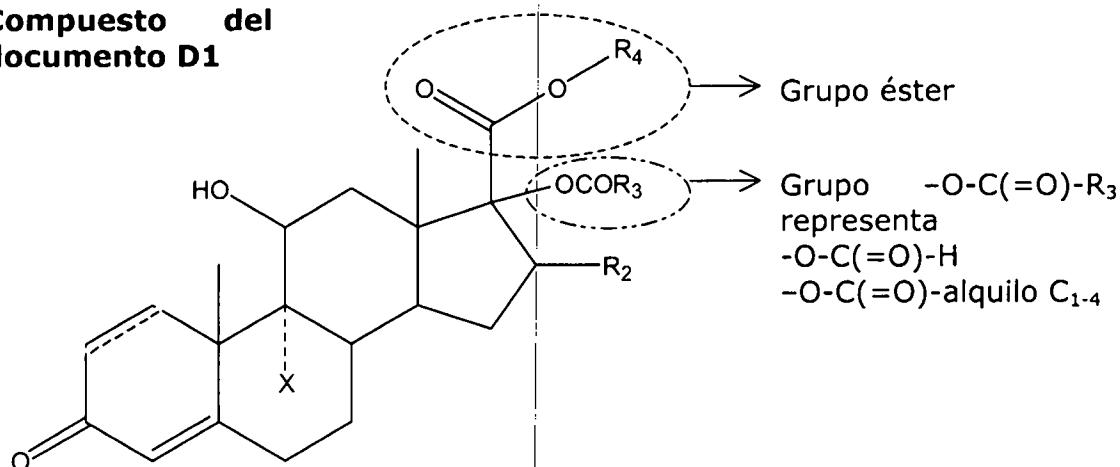
sustituyente R_2 representa un grupo $-C(=O)$ -arilo o $-C(=O)$ -heteroarilo, de tal manera que la posición en mención de la molécula está sustituida con un grupo que puede tomar **únicamente** dos connotaciones, a saber: $-O-C(=O)$ -arilo o $-O-C(=O)$ -heteroarilo, mientras que como puede verse en la reivindicación 1 del documento **D1** (ver copia anexa resaltada), la molécula del documento citado se encuentra sustituida en esa posición con un grupo $-OCOR_3$ en donde R_3 solo puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ; a partir de lo cual es claro que dado que una cosa es un grupo aromático o heteroaromático y otra cosa muy diferente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, **no es posible desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud** con base en las enseñanzas del documento **D1**.

Lo anterior puede apreciarse más claramente en la siguiente gráfica:

Compuesto de la invención



Compuesto del documento D1



- Por lo tanto, al ser tan diferentes estos sustituyentes y teniendo en cuenta que en el estado de la técnica no existía la más mínima sugerencia que motivara a la persona versada en la materia a reemplazar un grupo éster por un grupo tioéster como sucede con la presente invención, y mucho menos a reemplazar un sustituyente tan pequeño como un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con un máximo de cuatro átomos de carbono, por un sustituyente de tamaño considerable y de propiedades tan diferentes como lo es un grupo aromático o heteroaromático; se establece que la presente invención de **ninguna manera pudo haber sido** evidentemente derivada del estado de la técnica y por tanto **debe reconocerse el nivel inventivo** de los compuestos de la solicitud en estudio, frente a aquello enseñado por el documento **D1**.

Adicionalmente, con el fin de reforzar que la presente invención **no pudo haber sido evidentemente derivada del arte previo**, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que si se comparan los compuestos preferidos de la presente invención con aquellos enseñados por el documento **D1** (ver reivindicaciones del documento citado, de las cuales anexo copia resaltada), se puede observar que en los compuestos específicos de dicho documento **D1**, la posición 6a se encuentra sustituida de manera invariante con un **átomo de hidrógeno** mientras que **todos** los compuestos preferidos de la presente invención presentan como sustituyente en esa posición un átomo de flúor. Una persona versada en la materia reconoce sin lugar a dudas **la clara y marcada diferencia existente** entre un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor, y **entiende perfectamente** que no existe ninguna sugerencia en el arte previo que pudiera conducir al reemplazo de un átomo de hidrógeno por un átomo de flúor de tal manera que se obtuvieran los compuestos de la invención, por lo cual debe reconocer otro factor que demuestra **la evidente diferencia** entre los compuestos preferidos del documento **D1** y los compuestos específicos reivindicados en la presente invención; por tanto la **imposibilidad** de considerar la invención como un derivación del arte previo y en consecuencia se **debe reconocer el nivel inventivo** de la presente solicitud frente al documento **D1**.

- Por otro lado, con respecto a los argumentos del señor Examinador con base en la existencia del documento **D2**, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que nuevamente se presenta una **clara y**

evidente diferencia estructural entre los compuestos de la presente invención y aquellos revelados por el documento citado, la cual se puede observar en la posición 17a de la molécula. De hecho, esta primera diferencia similar a la existente entre los compuestos de la presente invención y aquellos enseñados por el documento **D1** (previamente discutida), pues en esta ocasión también se tiene que la posición 17a de los compuestos de la presente invención está sustituida con un grupo -O-C(=O)-arilo ó -O-C(=O)-heteroarilo mientras que los compuestos enseñados por el documento **D2** tienen esa posición sustituida con un grupo OR₂ en donde R₂ está definido por un grupo -COR₆ siendo a su vez R₆ un grupo alquilo C₁₋₃, de tal manera que dicho sustituyente puede ser por ejemplo -O-C(=O)-Me, -O-C(=O)-Et ó -O-C(=O)-Pr. De esta manera, volvemos al punto en el que es evidente la diferencia existente entre los compuestos de la presente invención y aquellos del documento **D2** puesto que una cosa es un grupo alquilo con un máximo de 3 átomos de carbono y otra **completamente** diferente es un grupo aromático o heteroaromático. Teniendo en cuenta lo anterior, **no es posible afirmar** como lo hace el señor Examinador, que la presente invención se haya derivado evidentemente del estado de la técnica pues no existe en el documento citado **la más mínima** indicación acerca del reemplazo de un grupo alifático pequeño por un grupo aromático o heteroaromático y en consecuencia, voluminoso. De esta manera, **no es posible** afirmar que la presente solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

De hecho, con el fin de demostrar sin lugar a dudas que la presente solicitud **sí es inventiva** frente a las enseñanzas del documento **D2**, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que entre aquellos compuestos descritos por la fórmula genérica del documento **D2**, y restringiendo las posibilidades a aquellas en las cuales el sustituyente en la posición 17a de dicho compuesto es -O-(C=O)-Et, se encuentra el compuesto específico propionato de fluticasona; y adicionalmente al hecho de que dentro de la presente solicitud se **demuestran las propiedades benéficas de los compuestos de la presente invención** (ver Ejemplos 1, 4, 12, 19, 24, 25 y 28 de la presente solicitud) y los datos comparativos de los Ejemplos 1 y 12 con el propionato de fluticasona (ver por ejemplo páginas 12, 73, 74, 75, 76, 77 de la descripción de la presente solicitud), siendo posible establecer lo siguiente:

- Todos los ejemplos evaluados son agonistas extremadamente potentes del receptor de glucocorticoides (por lo general $EC_{50} > 1nM$) y por lo tanto se espera que sean agentes anti-inflamatorios altamente efectivos. De hecho, el Ejemplo 1 tiene una biodisponibilidad oral muy baja y sufre un metabolismo hepático bastante rápido dando un único metabolito principal que es inactivo, por lo cual es razonable esperar que tenga un perfil farmacocinético bastante atractivo, con una mínima exposición sistémica y por lo tanto un perfil de seguridad muy atractivo;
- Los Ejemplos 4, 19, 24 y 28 también demuestran un rápido despejo plasmático en ratas; ?
- En un modelo *in vitro* del metabolismo hepático humano, el Ejemplo 1 es metabolizado 5 veces más rápido que el propionato de fluticasona;
- En un modelo de rata brown Norway de eosinofilia pulmonar, el Ejemplo 1 es significativamente más potente que el propionato de fluticasona; mientras que en un modelo de rata de la involución del timo (el cual es un efecto sistémico indeseado), el Ejemplo 1 indujo reducciones menores en el peso del timo, que el propionato de fluticasona;
- Al ser administrado como un polvo seco a cerdos anestesiados, el Ejemplô 1 exhibe una exposición sistémica considerablemente menor que el propionato de fluticasona;
- En comparación con el propionato de fluticasona, el Ejemplo 12 demuestra una selectividad significativamente mayor para el receptor de glucocorticoide que para el receptor de progesterona.

Todo lo anterior, evidencia las **ventajas considerables** de los compuestos de la presente invención frente a aquello enseñado por el documento **D2**, lo cual es una **prueba irrefutable** de la existencia de nivel inventivo en la presente solicitud. A este respecto, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, importante publicación resultante del trabajo conjunto de las Oficinas andinas de Propiedad Industrial, realizada con el apoyo de la Secretaría de la Comunidad Andina (CAN), la Organización mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) y la Oficina Europea de

Patentes (OEP), el cual en su acápite 10.8, "nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología", y particularmente en el área de la química, establece como uno de los parámetros que permiten establecer que un compuesto químico tiene nivel inventivo el siguiente: "(el compuesto) presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con **una mejora en los resultados**)" ¹(resaltado fuera de texto). Aunque es claro que el citado Manual no constituye legislación obligante, no puede pasarse por alto que dicho documento fue preparado por Oficinas de Propiedad Industrial con el fin de **contribuir a generalizar y comprender** un poco más los parámetros involucrados en el proceso de evaluación de la patentabilidad; así como de ser una herramienta de apoyo para aquellas personas encargadas en el proceso de examen de patentabilidad de una solicitud de patente. vinculante

Por lo tanto, es claro que teniendo en cuenta el efecto mejorado que, como se ha demostrado, presentan los compuestos de la presente invención con respecto a aquello enseñado por el documento **D2**, no solo **debe considerarse** que la presente invención constituye un **gran aporte al estado de la técnica**, sino que también **debe reconocerse la existencia de nivel inventivo** para la solicitud en estudio.

- Por su parte, los compuestos de la presente invención difieren de aquellos del documento **D3** a nivel estructural, en primer lugar, en la posición 17β pues los compuestos de la invención tienen en esta posición un grupo $-C(=O)-S-R_1$ (tioéster) mientras que los compuestos del documento citado tienen en esa posición un grupo $-C(=O)-O-R_4$ (éster) (ver la reivindicación 1, de la cual anexo copia resaltada). De lo anterior, puede evidenciarse que no existe ninguna indicación en el documento citado que sugiera la presencia de un grupo tioéster en la molécula, cuando en el documento del arte previo lo que se está enseñando es la existencia de un grupo éster y no de un grupo tioéster, y una persona versada en la materia reconoce sin lugar a dudas que una cosa es un átomo de oxígeno y otra **muy diferente** es un átomo de azufre, lo cual es de vital importancia, dado que no es posible predecir en lo absoluto el efecto que puede llegar a tener el reemplazo de un

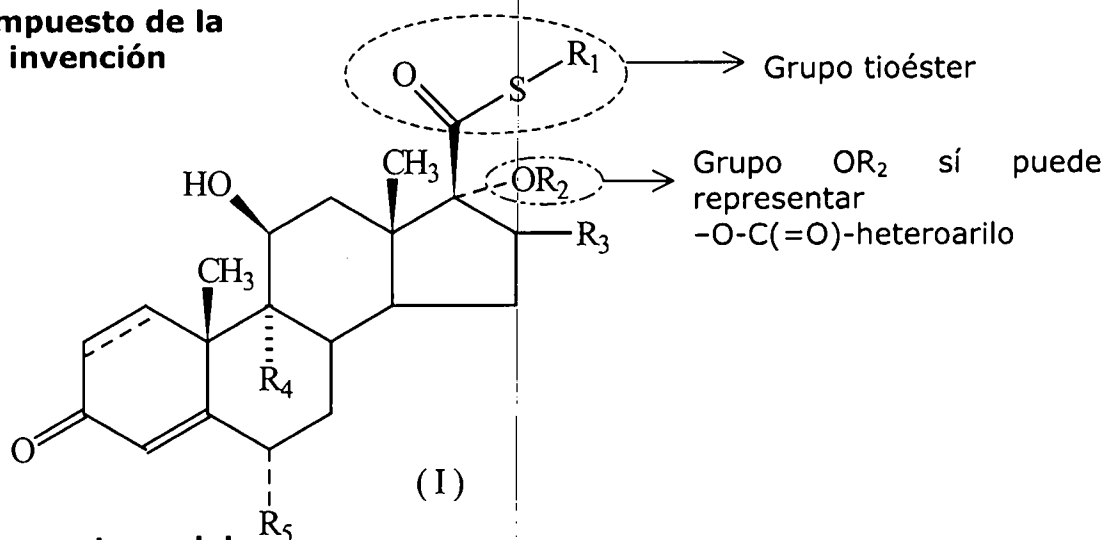
¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Noviembre de 2003, Lima, Perú, página 82.

grupo éster por un grupo tioéster sobre las propiedades farmacológicas de la molécula, y por ende, **de ninguna manera puede afirmarse** que los compuestos de la presente invención fueron evidentemente derivados del estado de la técnica; específicamente del documento **D1**.

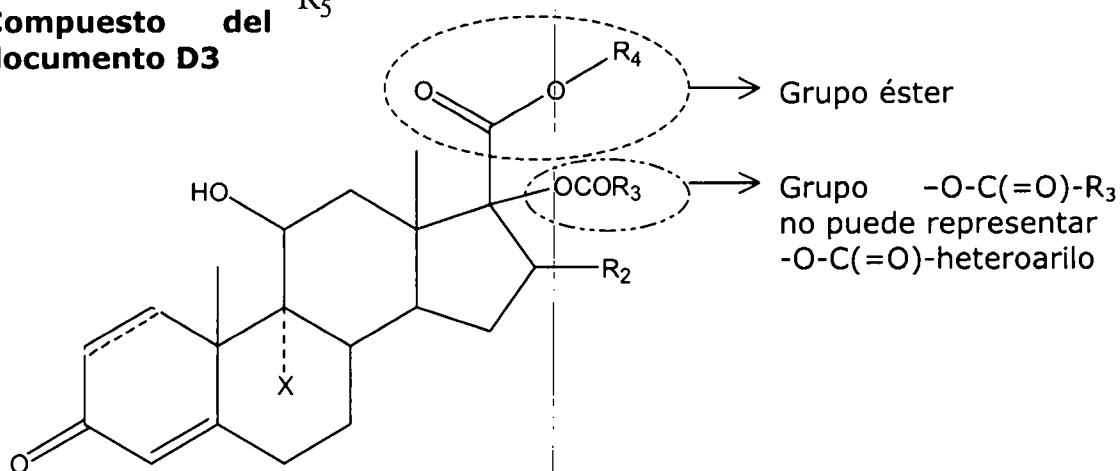
Adicionalmente, existe otra diferencia entre la estructura de los compuestos de la invención y lo enseñado por el documento D1, toda vez que la molécula del documento citado no tiene como sustituyente en la posición 17a un grupo $-\text{OCO}$ -heteroarilo (ver copia anexa) como sí ocurre con la presente invención; y no existe ninguna indicación en el arte previo acerca de la introducción de un grupo heteroarilo en el éster que sustituye la posición 17a de los compuestos de la invención, por lo cual **no es posible afirmar** que la invención se haya derivado del estado de la técnica.

Para una mejor comprensión de la diferencia existente entre ambos compuestos, puede observarse la siguiente gráfica:

Compuesto de la invención



Compuesto del documento D3

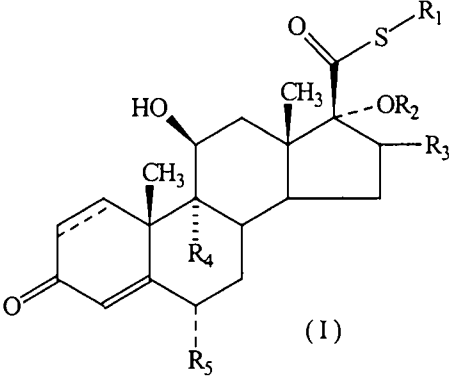
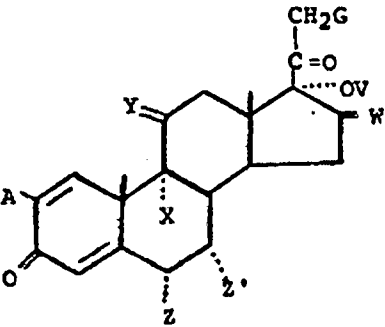


Por lo tanto, teniendo en cuenta las claras diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la invención y aquellos enseñados por el documento **D3** y el hecho de que en el estado de la técnica no existía la más mínima sugerencia que motivara a la persona versada en la materia a reemplazar un grupo éster por un grupo tioéster como sucede con la presente invención y mucho menos a emplear como sustituyente un grupo heteroaromático, cuando dicha posibilidad no estaba contemplada en el documento citado dentro de la definición de dicho sustituyente, se puede establecer que la presente invención **de ninguna manera pudo haber sido** evidentemente derivada del estado de la técnica y que por lo tanto **debe reconocerse el nivel inventivo** de los compuestos de la solicitud en estudio, frente a aquello enseñado por el documento **D3**.

- Por último, con respecto a las objeciones realizadas por el señor Examinador a la presente solicitud con base en la existencia del documento **D4**, me permito manifestar que los compuestos enseñados por el documento citados son compuestos de la serie del pregnano **los cuales presentan considerables diferencias** con los compuestos reivindicados por la presente solicitud (a nivel de significado de los sustituyentes), tal como me permito enseñar a continuación y como puede verificarse en las reivindicaciones de dicho documento de las cuales anexo copia resaltada:
- El sustituyente A de los compuestos del documento D4 puede ser H, Cl, F, o metilo mientras que en los compuestos de la invención, sobre dicha posición **solo puede haber un átomo de hidrógeno**.
- El sustituyente W de los compuestos del documento D4 puede ser (H,H), (H, alquilo inferior), (H, α OV₁) -en donde V₁ es H o un radical acilo de ácido retinóico o un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono- o =CHT en donde T es H, alquilo inferior, flúor o cloro; mientras que R₃ (el sustituyente equivalente en los compuestos de la invención) **solo puede ser** H, metilo (en posición α ó β) o metileno.
- El sustituyente OV de los compuestos del documento D4 **no** puede ser -O-(C=O)-arilo mientras que OR₂ (el sustituyente equivalente en los compuestos de la invención) **sí** puede ser -O-(C=O)-arilo.

- El sustituyente $-(C=O)-CH_2G$ de los compuestos del documento D4 **no es un tioéster**, de hecho está definido por un gran número de posibilidades, mientras que el sustituyente equivalente en los compuestos de la invención (a saber, $-(C=O)-SR_1$ **únicamente** es un tioéster.
- El sustituyente Y de los compuestos del documento D4 puede ser Oxígeno, $(H,\beta OH)$, (H,H) , $(H,\beta\text{-halógeno})$ mientras que en los compuestos de la invención, sobre dicha posición **solo puede haber un grupo hidroxilo**.

Lo anterior puede ser comprendido con ayuda de la siguiente tabla:

COMPUESTOS DE LA INVENCION		COMPUESTOS DE D4	
 (I)			
Sustituyente	Posibilidades	Sustituyente	Posibilidades
Posición 2 del anillo	Únicamente H	A	H, Cl, F, Me
R3	Solo puede ser H, metilo (en posición α ó β) o metileno	W	(H,H) , $(H, \text{alquilo inferior})$, $(H, \alpha OV_1)$ -en donde V_1 es H o un radical acilo de ácido retinóico o un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono- o $=CHT$ en donde T es H, alquilo inferior, flúor o cloro

OR ₂	Sí puede ser -O-C(=O)-arilo	OV	No puede ser -O-(C=O)- arilo
-(C=O)-SR ₁	Únicamente tioéster	-(C=O)-CH ₂ G	No puede ser un tioéster, está definido por varias posibilidades pero diferentes a tioéster
Posición 2 del anillo	Únicamente OH	Y	Oxígeno, (H,βOH), (H,H), (H,β-halógeno)

De acuerdo con lo anterior, es claro que existen varias diferencias entre los compuestos de la presente invención y lo enseñado por el documento **D4**, y no existía ningún indicio que permitiera a la persona versada en la materia llegar a los compuestos de la presente invención, a partir de las enseñanzas del documento citado, por lo cual **no es posible** afirmar que la presente invención se ha derivado de manera evidente del estado de la técnica y en consecuencia debe reconocerse el Nivel Inventivo de la presente solicitud.

Adicionalmente, con el fin de reforzar la existencia de Nivel Inventivo en la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los ejemplos del documento **D4** corresponden a compuestos de la serie del pregnano que presentan típicamente un grupo halometilcetona o aciloximetilcetona en la posición 17β en lugar de un grupo -(C=O)-SCH₂F como sucede con los de la presente solicitud; además, los compuestos preferidos de la presente invención tienen un átomo de flúor tanto en la posición 6a como en la posición 9a, mientras que los compuestos preferidos del documento **D4** **no tienen ambas posiciones sustituidas con flúor**. Como consecuencia de lo anterior, de manera típica los compuestos preferidos del documento **D4** muestran un patrón de metabolismo diferente al de los compuestos de la presente invención, como lo es el Ejemplo 1 de la solicitud en estudio. Teniendo en cuenta lo anterior, y que lo único que tienen en común los dos grupos de compuestos a los que se está haciendo referencia es la presencia de un grupo heteroaril carboxiéster, es evidente la gran diferencia que existe entre los compuestos de la invención y aquellos comprendidos por el documento citado, lo cual **permite establecer sin lugar a dudas** que la presente invención **no pudo haber sido evidentemente derivada del estado de la técnica** y en consecuencia **debe reconocerse el nivel inventivo** de la presente solicitud.

Por último, me permito manifestar que **no existe** ninguna indicación que hubiera podido guiar a una persona versada en la materia a combinar los documentos **D2** y **D4** de tal manera que se pudiera deducir o esperar que el esqueleto de androstano de **D2** en combinación con la característica de **D4** de tener un éster heteroarilo en la posición 17a permitiera obtener una buena actividad anti-inflamatoria teniendo de manera simultánea una reducción en los efectos colaterales y mucho menos se podría esperar la obtención de las **excelentes** propiedades de los compuestos de la presente invención como se ha demostrado con los compuestos Ejemplo de la presente solicitud, especialmente al ser comparados con el propionato de fluticasona. De esta manera, la presente solicitud **no fue de ninguna manera derivada del arte previo** y por lo tanto, la presente invención **sí** contiene el nivel inventivo requerido.

5. **Conclusión:**

Para finalizar, me permito manifestar que teniendo en cuenta las considerables diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y aquellos enseñados por el arte previo citado, es claro que **de ninguna manera la presente solicitud es una evidente derivación del estado de la técnica**, toda vez que no existía en dicho arte previo **ninguna** indicación acerca de las modificaciones en los sustituyentes y mucho menos de que dichas modificaciones pudieran permitir esperar la obtención de los compuestos de la presente invención y sus características especiales, las cuales como ya fue demostrado en este escrito **constituyen indudablemente una contribución al estado de la técnica**, y por lo tanto es **evidente que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo.**

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 07-13.781, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (b) Copia de las nuevas páginas 80 a 89 del capítulo reivindicatorio **que reemplazan las anteriormente presentadas**, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Copia resaltada de las reivindicaciones de los documentos citados **D1, D2, D3 y D4** por el señor Examinador.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 23 FEB 2007
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Gustavo Tamayo Arango*

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
79.152.549
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
C.C. No. 79.152.549 de Usac



327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 13,781
FECHA : FEBRERO 15 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-063014-00012-0000
Fec: 2007-02-23 16:33:48 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 32

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769793	15/02/2007	2,408,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

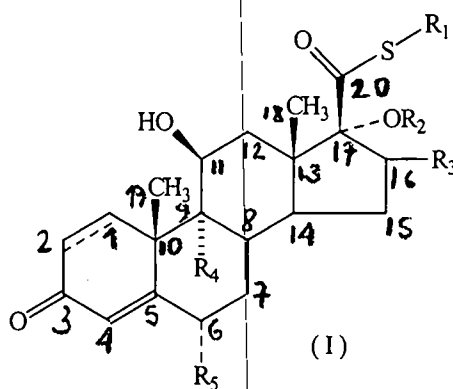
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



caracterizado porque

R_1 representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 10 R_2 representa $-C(=O)-$ arilo o $-C(=O)-$ heteroarilo;

R_3 representa hidrógeno, metilo (el cual puede estar ya sea en la configuración α o β) o metileno;

R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o halógeno; y

- 15 ----- representa un enlace simple o un enlace doble;
y las sales y solvatos de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 representa fluorometilo, clorometilo, bromometilo o 2'-fluoroetilo.

- 20 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 representa fluorometilo.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_2 representa $-C(=O)$ -heteroarilo.

5. Un compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 4, caracterizado porque heteroarilo representa un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros en donde el anillo heterocíclico es furanilo, pirrolilo o tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo o tiadiazolilo, estando dicho anillo heterocíclico
10 aromático opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el anillo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi
15 de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, caracterizado porque el anillo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono y halógeno.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R_3 es metilo.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera
25 de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno, flúor o cloro.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R_4 y R_5

son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o flúor.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque R_4 y R_5 son ambos flúor.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es fluorometilo; R_2 es $-C(=O)-2$ -furanilo; R_3 es metilo; R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y cada uno representa hidrógeno o flúor; y ----- representa un enlace simple o un enlace doble.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R_4 y R_5 son cada uno flúor.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque ----- representa un enlace doble.

(15.) Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es:

éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico;

éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -[(2-tienilcarbonil)oxi]-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico;

éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -[(3-tienilcarbonil)oxi]-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico;

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -(benzoil)oxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico;

5 éster S-fluorometílico del ácido 9 α -fluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico; y

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-4-en-17 β -carbotioico;

10 o una sal o solvato de los mismos.

16. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es:

15 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-5-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-clorotiofen-2-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

20 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-cloro-4-metoxitiofen-3-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(3-bromotiofen-2-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(2,5-diclorotiofen-3-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(5-bromofuran-2-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2,5-dimetilfuran-3-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(3-clorotiofen-2-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metilfuran-3-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

20 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilfuran-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metilisoxazol-4-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-4-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metilisoxazol-3-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metilisoxazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isoxazol-3-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

20 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(4-metoxi-tiofen-3-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(2-metil-1,3-tiazol-4-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(3-etoxi-tiofen-2-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-4-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

5 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1H-pirrol-2-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,5-tiadiazol-3-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

15 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-3-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 α -[(isotiazol-5-carbonil)oxi]-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

18 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(5-metiltiofen-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

25 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(3-metiltiofen-2-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-

carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico del ácido 17 α -[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonil)oxi]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-

16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(1-metil-1H-imidazol-5-carbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

10 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -[(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)oxi]-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

15 17. Un compuesto de la fórmula I el cual es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

18. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para el uso en medicina veterinaria o humana.

20 19. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o alérgicas.

25 20. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato

fisiológicamente aceptable del mismo, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o portadores fisiológicamente aceptables.

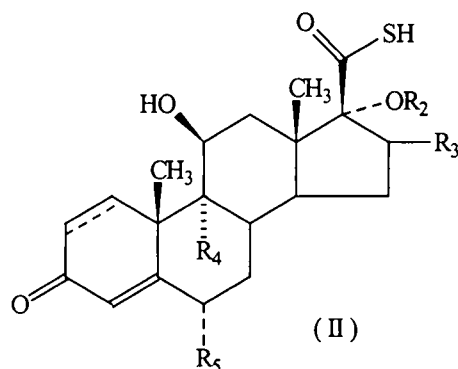
21. Una formulación farmacéutica en aerosol, 5 caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno, como propelente, 10 opcionalmente en combinación con un surfactante y/o un cosolvente.

22. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque comprende además otro agente terapéuticamente activo.

15 23. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque el otro agente terapéuticamente activo es un agonista del β_2 -adrenorreceptor.

20 24. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4.

25 25. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula (II)

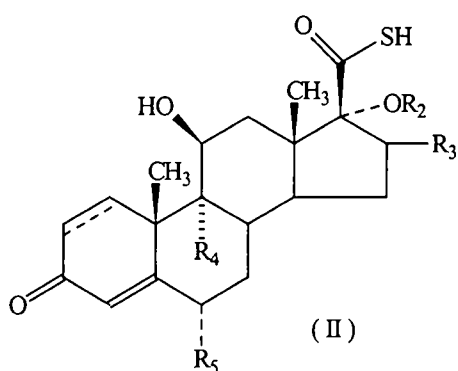


en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y ----- son como se definen de conformidad con la reivindicación 1.

5 26. Un proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la alquilación es realizada al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un haluro de alquilo o de haloalquilo, apropiado.

27. Un compuesto de la fórmula (II)

10



15 caracterizado porque R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y ----- son como se definen de conformidad con la reivindicación 1.

21
EXAMPLE (i)

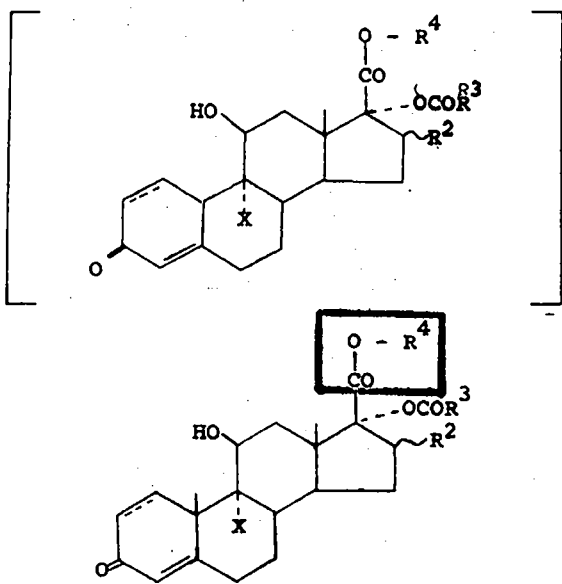
Ointment
 2'-Fluoroethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-
 16 β -methyl-3-oxo-17 α -
 propionyloxyandrosta-1,4-diene-17 β -
 carboxylate
 Benzyl Alcohol
 White soft paraffin to produce

0.25% w/w
 1.0% w/w
 100 parts by weights

Dissolve the steroid in the benzyl alcohol. Add this solution to the melted white soft paraffin at 50°C. Stir until cold to give a homogenous ointment.

We claim:

1. A compound of the formula



wherein

X represents a hydrogen, chlorine or fluorine atom;
 R² represents a hydrogen atom, a methylene group or an α - or β -methyl group;

R³ represents a hydrogen atom or C₁₋₃ alkyl group;
 R⁴ represents a fluoro-, chloro- or bromomethyl group or a fluoroethyl group and == represents a single or double bond.

2. A compound according to claim 1 wherein R⁴ represents a methyl group substituted by a fluorine or chlorine atom; or a fluoroethyl group.

3. A compound according to claim 1 wherein R³ represents an alkyl group containing 1 to 3 carbon atoms.

4. A compound according to claim 1 wherein R³ represents an ethyl group.

22

5. A compound according to claim 1 wherein R² represents a methyl group or a methylene group.

6. A compound according to claim 1 wherein == represents a double bond.

7. A compound according to claim 1 wherein X represents a fluorine or hydrogen atom.

8. A compound according to claim 1 wherein R² represents a hydrogen atom, X represents a hydrogen atom and == represents a single bond.

9. A compound according to claim 1 wherein X represents a fluorine atom, R² represents a methylene group and == represents a double bond.

10. A compound according to claim 1, said compound being 2'-fluoroethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-

17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

11. A compound according to claim 1, said compound being chloromethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

12. A compound according to claim 1, said compound being chloromethyl 11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

13. A compound according to claim 1, said compound being fluoromethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

14. A compound according to claim 1, said compound being fluoromethyl 9 α -chloro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

15. A compound according to claim 1, said compound being fluoromethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

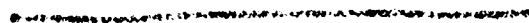
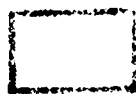
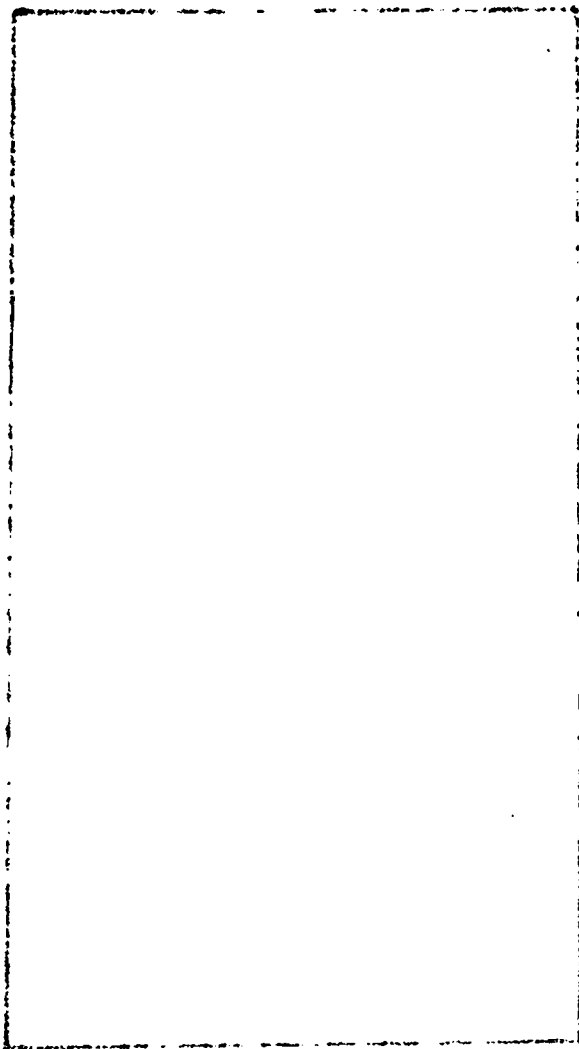
16. A compound according to claim 1, said compound being chloromethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16-methylene-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

17. A compound according to claim 1, said compound being fluoromethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16-methylene-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

18. A compound according to claim 1, said compound being fluoromethyl 11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

19. Fluoromethyl 9 α -fluoro-16 β -methyl-3,11-dioxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylate.

* * * * *



into position on the container. Liquid dichlorodifluoromethane is pumped through the metering valve, under pressure, to weight.

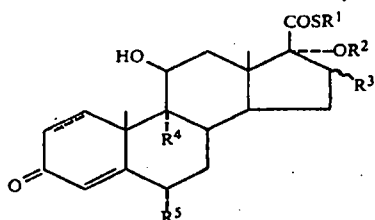
EXAMPLE (D)

Inhalation capsules (100 µg/dose)			
		per capsule	% w/w
Active ingredient		0.1 mg	0.4
Lactose	to	25.0 mg	100.0

The active ingredient is micronised (particle size as defined in BPC 1973 pg. 911 for Ultra-Fine powder) and blended with lactose in the proportions given in the above formula. The steroid lactose blend is filled into hard gelatin capsules to be administered with an inhalation device.

We claim:

1. Compounds of the formula



wherein R¹ represents a fluoro-, chloro- or bromomethyl group or a 2'-fluoroethyl group, R² represents a group COR⁶ where R⁶ is a C₁₋₃ alkyl group or OR² and R³ together form a 16α,17α-isopropylidenedioxy group; R³ represents a hydrogen atom, a methyl group (which may be in either the α- or β- configuration) or a methylene group; R⁴ represents a hydrogen, chlorine or fluorine atom; R⁵ represents a hydrogen or fluorine atom and the symbol == represents a single or double bond.

2. Compounds as claimed in claim 1 in which R¹ is a chloromethyl or fluoromethyl group.

3. Compounds as claimed in claim 1 in which R⁴ is fluorine.

4. Compounds as claimed in claim 1 which are 1,4-dienes.

5. Compounds as claimed in claim 2 which are 1,4-dienes wherein R⁴ and R⁵ are fluorine and R³ is α- or β-methyl or methylene.

6. Compounds as claimed in claim 5 which are 1,4-dienes wherein R³ is α-methyl group.

7. A compound as claimed in claim 1 which is S-chloromethyl 9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate.

8. S-chloromethyl 6α, 9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate.

9. Pharmaceutical compositions for topical use in antiinflammatory therapy, comprising at least one androstane compound of formula I as defined in claim 1, together with one or more pharmaceutical carriers or excipients.

10. A method of treating inflammation which comprises administering, to a subject suffering from inflammation, an effective amount of a compound of formula I as defined in claim 1.

11. A compound as claimed in claim 1 which is S-chloromethyl 9α-fluoro-11β-hydroxy-16-methylene-3-

oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate.

12. A compound as claimed in claim 1 which is S-fluoromethyl 6α, 9α-difluoro-11β-hydroxy-16α, 17α-isopropylidenedioxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate.

13. A compound as claimed in claim 1 which is S-fluoromethyl 6α, 9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate.

14. Compounds as claimed in claim 5 wherein R² is acetyl or propionyl.

15. A pharmaceutical composition as claimed in claim 9 wherein the active compound is S-chloromethyl 6α, 9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carbothioate.

16. A pharmaceutical composition as claimed in claim 9 wherein R¹ is a chloromethyl or fluoromethyl group, R⁴ and R⁵ are fluorine, R³ is α- or β-methyl or methylene and the compound is a 1,4-diene.

17. A method of treating inflammation which comprises administering, to a subject suffering from inflammation, an effective amount of the composition of claim 15.

18. A method of treating inflammation which comprises administering, to a subject suffering from inflammation, an effective amount of the composition of claim 16.

19. A process for the preparation of compounds as claimed in claim 1 in which a compound corresponding to formula I as defined in claim 1 but containing either a free 17β-carbothioic acid group (or salt thereof) or a free 17α-hydroxy group (R³ being a hydrogen atom or a methyl or methylene group), any other reactive groups present optionally being in protected form, is subjected to esterification.

20. A process for the preparation of compounds as claimed in claim 1 in which a compound corresponding to formula I as defined in claim 1 but containing a 17β-substituent of formula —COS(CH₂)_nY (wherein Y represents a displaceable substituent and n is 1 or 2) is reacted with a compound serving to replace the group Y by a halogen atom, whereby a compound of formula I as claimed in claim 1 is formed.

21. A process for the preparation of compounds as claimed in claim 1 in which a compound corresponding to formula I as defined in claim 1 but carrying an 11-oxo group is subjected to reduction to form the required 11β-hydroxy androstane.

22. A process for the preparation of compounds as claimed in claim 1 in which a compound corresponding to formula I as defined in claim 1 but carrying a protected 11β-hydroxy group is subjected to deprotection.

23. A process for the preparation of compounds as claimed in claim 1 in which a compound corresponding to formula I as defined in claim 1 but having a 9,11-double bond, and no substituent in the 11-position, is reacted with an N-bromoamide or -imide followed by treatment of the bromohydrin thus obtained with a base to form the corresponding 9,11-epoxide, which epoxide is reacted with hydrogen fluoride or hydrogen chloride whereby a compound of formula I as claimed in claim 1 is formed containing a 9α-fluoro-11 hydroxy or 9-chloro-11β-hydroxy grouping.

24. A process for the preparation of compounds as claimed in claim 1 in which a compound corresponding to formula I as defined in claim 1 but having a 9,11-dou-

(b) Production of injectable preparation:

Composition:	Percent w/v.
Fine particle ingredient prepared as in (a) -----	0.50
Hydroxyethyl cellulose -----	0.40
Benzyl alcohol -----	1.00
Sodium citrate -----	0.30
Sodium salt of EDTA ¹ -----	0.01
Sodium chloride -----	0.44
Citric acid, q.s.	
Water for injection to 100.0	
pH value 4.80 to 5.50.	

¹ EDTA is ethylene diamine tetracetic acid.

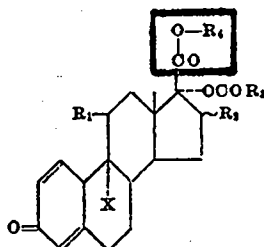
(1) Vehicle.—The hydroxyethyl cellulose was dissolved in 17.5 litres of water for injection using a high speed vortex stirrer. The benzyl alcohol was added with stirring. The sodium chloride, sodium citrate salt of EDTA were dissolved in 1 litre of water and added to the bulk vehicle with stirring. The pH value of the bulk vehicle was adjusted to 4.80 to 5.50 with a solution of citric acid. The volume was then adjusted to 19.3 litres and the vehicle clarified by filtration through nylon. The vehicle was finally sterilised by autoclaving.

(2) Sterile wet-cake of small particle active ingredient prepared as in (a) containing 100 g. of the active ingredient was added with stirring and under aseptic conditions to 19 litres of the vehicle, and the volume made up to 20 litres.

The resulting suspension was passed through a sterile 100 mesh British Standard sieve and stored in a sealed container. Dosage units for injection were prepared by aseptically filling neutral glass ampoules or vials closed by a pure latex plug.

What is claimed is:

1. A compound of the formula



wherein

(a) X represents a hydrogen, chlorine or fluorine atom; R₁ represents β -hydroxy or when X represents a chlorine atom, β -chloro; R₂ represents a hydrogen atom, methylene or methyl; R₃ represents alkyl of 1 to 3 carbon atoms or phenyl, or when R₂ is methylene or methyl, a hydrogen atom; R₄ represents lower alkyl; lower alkyl substituted by at least one halogen atom or lower alkoxycarbonyl; or (C₂₋₄) alkyl substituted by lower acyloxy; and = represents a single or double bond; or

(b) X represents a chlorine or fluorine atom; R₁ represents oxo; R₂ represents a hydrogen atom, methylene or methyl; R₃ represents methyl or ethyl; R₄ represents lower alkyl; lower alkyl substituted by at least one halogen atom or lower alkoxycarbonyl; or (C₂₋₄) alkyl substituted by lower acyloxy; and = represent a single or double bond.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein R₃ represents methyl, ethyl, n-propyl or iso-propyl and R₄ represents methyl, ethyl or propyl.

3. A compound as claimed in claim 1 wherein R₃ represents a hydrogen atom and R₄ represents methyl.

4. A compound as claimed in claim 1 wherein R₄ represents alkyl of 1 to 4 carbon atoms.

5. A compound as claimed in claim 1 wherein R₂ represents β methyl.

6. A compound as claimed in claim 1 wherein X represents a chlorine or fluorine atom, R₁ represents β -hydroxy, R₂ represents methyl, R₃ represents methyl, ethyl or n-propyl, R₄ represents methyl and = represents a double bond.

7. A compound as claimed in claim 6 wherein X represents a fluorine atom and R₂ represents β methyl.

8. A compound as claimed in claim 1 wherein X represents a fluorine atom, R₁ represents oxo, R₂ represents β methyl, R₃ represents methyl or ethyl, R₄ represents methyl and = represents a double bond.

9. A compound as claimed in claim 1 wherein X represents a fluorine or chlorine atom, R₁ represents β -hydroxy, R₂ represents methylene, R₃ represents methyl, ethyl, n-propyl or iso-propyl and R₄ represents methyl or ethyl.

10. A compound as claimed in claim 9 wherein X represents a fluorine atom and R₄ represents methyl and = represents a double bond.

11. Compounds as claimed in claim 1 wherein = represents a single bond, X represents a fluorine or chlorine atom, R₁ represents β -hydroxy, R₂ represents methyl, R₃ represents methyl, ethyl or n-propyl and R₄ represents methyl or ethyl.

12. A compound as claimed in claim 11 wherein X represents a fluorine atom, R₂ represents β methyl and R₄ represents methyl.

13. A compound as claimed in claim 1 wherein X represents a hydrogen atom, R₁ represents β -hydroxy and R₂ represents a hydrogen atom or methyl.

14. A compound as claimed in claim 13 wherein R₂ represents β methyl.

15. A compound as claimed in claim 13 wherein R₃ represents alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

16. A compound as claimed in claim 13 wherein R₄ represents methyl.

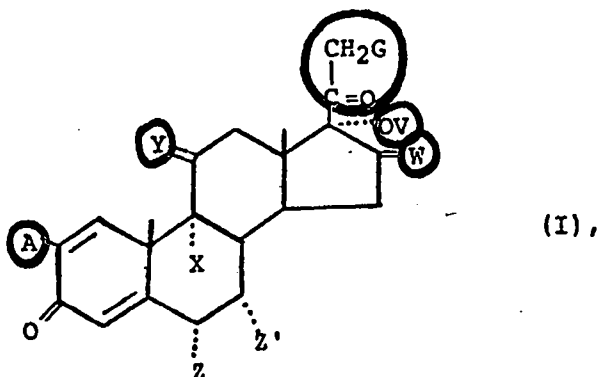
17. A compound as claimed in claim 1 wherein X and R₁ represent chlorine atoms, R₂ represents methyl, R₃ represents methyl or ethyl, R₄ represents methyl or ethyl and = represents a double bond.

18. A compound as claimed in claim 1 selected from the group consisting of

- methyl 17 α -acetoxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 17 α -butyryloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 17 α -acetoxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 17 α -butyryloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16-methylene-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-ene-17 β -carboxylate;
- methyl 17 α -acetoxy-9 α -fluoro-16 β -methyl-3,11-dioxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 9 α -chloro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- ethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 17 α -acetoxy-9 α ,11 β -dichloro-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-16-methylene-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- ethyl 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-16-methylene-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate;
- methyl 11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyl-oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate; and
- methyl 11 β -hydroxy-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-ene-17 β -carboxylate.

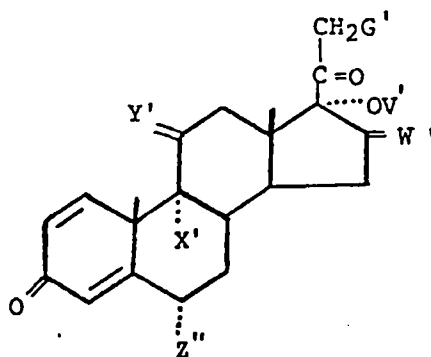
CLAIMS

1. 3,20-Dioxo-1,4-pregnadiene-17 α -ol 17-aromatic heterocyclic carboxylates of the general formula I:



- wherein A is hydrogen or, provided Y is (H, β OH), A may also
5 be chloro, fluoro or methyl;
X is hydrogen or a halogen atom having an atomic weight less
than 100;
Y is oxygen, (H, β OH) or, provided that X is hydrogen,
Y may also be (H,H) or, provided X is chloro or bromo, Y may
10 also be (H, β -halogen), the β -halogen having an atomic weight
of less than 100 and being at least as electronegative as X;
Z is hydrogen, methyl, chloro or fluoro;
Z' is hydrogen or, provided that Z is hydrogen, may also
be halogen having an atomic weight of less than 100;
15 V is an acyl radical of athiophenecarboxylic acid, pyrrole-
carboxylic acid or furancarboxylic acid or the methyl- or
halogen-substituted derivatives thereof;

- W is (H,H) , (H, loweralkyl) or (H, αOV_1) where V_1 is hydrogen or an acyl radical of retinoic acid or a carboxylic acid having up to 12 carbon atoms or W is =CHT where T is hydrogen, lower alkyl, fluoro or chloro and
- 5 G is hydrogen, a halogen atom having an atomic weight less than 100 or $-\text{QV}_2$ where Q is an oxygen or sulfur atom and V_2 is as defined for V or V_1 or is an acyl radical of phosphoric acid which may be in the form of a mono- or
- 10 di-alkali metal or an alkaline earth metal salt thereof; and the 6-dehydro and 1,2-dihydro derivatives of the foregoing.
2. A compound as claimed in claim 1, characterised by being a 3,20-dioxo-1,4-pregnadiene.
- 15 3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2, characterised in that V is furan-carbonyl or thiophenecarbonyl.
4. A compound as claimed in any one of claims 1 to 3, characterised by being of the general formula II:



(II),

where X' is fluoro or chloro;

Y' is (H,βOH) or, provided that X' is chloro, Y' may also be (H,β-halogen) the β-halogen having an atomic weight of less than 100 and being at least as electronegative as X';

Z'' is hydrogen or fluoro;

W' is (H,H) or (H,CH₃);

V' is furan-carbonyl or thiophene-carbonyl; and

G' is chloro or fluoro or -QV₂', where Q is an oxygen

or sulfur atom (preferably oxygen) and V₂' is hydrogen or an acyl radical of retinoic acid, of a carboxylic acid having up to 12 (preferably up to 8) carbon atoms or of phosphoric acid which may be in the form of a mono- or di-alkali metal or alkaline earth metal salt.

5. A compound as claimed in claim 4, characterized in that G' is chloro, lower alkanoyloxy or lower alkoxy lower alkanoyloxy (preferably acetoxy or methoxyacetoxy), X' is chloro and Y' is (H,β-Cl) or X' is chloro or fluoro and Y' is (H,βOH) and W' is (H,H) or (H, CH₃), preferably (H, α-CH₃).

6. A compound as claimed in claim 1, said compound being selected from:

9α, 11β, 21-trichloro-16α-methyl-1,4-pregnadiene-17α-ol-3,20-dione 17-(2'-furoate);

9α, 11β, 21-trichloro-16α-methyl-1,4-pregnadiene-17α-ol-3,20-dione 17-(2'-thenoate);

6α-fluoro-9α, 11β, 21-trichloro-16α-methyl-1,4-pregnadiene-17α-ol-3,20-dione 17-(2'-furoate);

9α-fluoro-16α-methyl-1,4-pregnadiene-11β, 17α, 21-triol-3,20-dione 17-(2'-furoate) 21-acetate;

9α-fluoro-16α-methyl-1,4-pregnadiene-11β, 17α, 21-triol-3,20-dione 17-(2'-furoate) 21-methoxy-acetate;

9α-fluoro-16α-methyl-1,4-pregnadiene-11β, 17α, 21-triol-

- 3,20-dione 17-(2'-thenoate) 21-acetate;
9 α -fluoro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-dione 17-(3'-furoate) 21-acetate;
9 α -fluoro-21-chloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α -
 5 diol-3,20-dione 17-(2'-furoate);
9 α -fluoro-21-chloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α -
 diol-3,20-dione 17-(2'-thenoate);
9 α ,21-dichloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α -diol-
 3,20-dione 17-(2'-furoate);
 10 9 α ,21-dichloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α -diol-
 3,20-dione 17-(2'-thenoate);
9 α -chloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-dione 17-(2'-furoate) 21-acetate;
9 α -chloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α ,21-triol-
 15 3,20-dione 17-(2'-furoate) 21-methoxyacetate;
9 α -fluoro-21-fluoro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α -diol-
 -3,20-dione 17-(2'-furoate); and
9 α -chloro-16 α -methyl-1,4-pregnadiene-11 β ,17 α -diol-21-thiol-
 -3,20-dione 17-(2'-furoate) 21-pivalate.
- 20 7. A process for the preparation of a 17 α -aromatic he-
 terocyclic carboxylate claimed in claim 1, said process being
 characterised in that an appropriate 3,20-dioxo-1,4-pregnadiene
 starting material, or a 6-dehydro- or 1,2-dihydro derivative
 thereof, is subjected to:
- 25 A: introduction of the desired ester group at the 16 α ,17 α
 and/or 21 positions, or
- B: hydrolysis of an ester group present at one or more
 of positions 11 β ,16 α and 21 or of a 16 α ,17 α -or 17 α ,21-ortho
 ester group, or
- 30 C: halogenation at one or more of positions 9 α ,11 β and
 21, or
- D: reduction of an 11-oxo group to an 11 β -hydroxy group.
8. A process as claimed in claim 7 process A, charac-
 terised by esterifying a 3,20-dioxo-1,4-pregnadiene-17 α ,21-

345

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-63014	Fecha de presentación	03/08/2001
Nº Prioridad	GB0108800.4 GB0019172.6	Fecha de Prioridad	07/04/2001 05/08/2000

Palabras clave	Derivados de Androstano
----------------	-------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K31/568

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES		
Patente Original	Wo0212266	US7101866

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
US3856828	Nivel Inventivo	1 a 26
US4335121	Nivel Inventivo	1 a 26
US3828080	Nivel Inventivo	1 a 26
EP0057401	Nivel Inventivo	1 a 26

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Reiv. Afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	13/10/2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C., 14/01/2008

Abogado
Gustavo Tamayo Arango
(Apoderado)

ASUNTO	Radicaci3n	01 63014
	Tr3mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	010 805
	Folios	

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripci3n: Folios: 10 a 88
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 89 a 101 y Folios: 222 y 223 cl3usulas 30 a 32
Folios: 328 a 337
- 1.3. Prioridad: GB 0108800.4 de 07/04/2001
GB0019172.6 de 05/08/2000
Folios: 156 a 171 y 206 a 216
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 275 a 312 Memorial de 21/12/2006 (Art. 46)
Folios: 313 a 344 Memorial de 23/02/2007

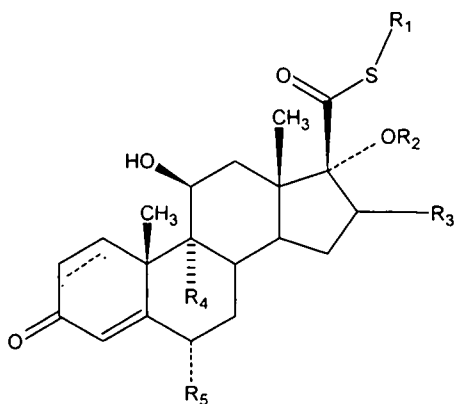
2. Objeto de la invenci3n

T3tulo de la solicitud

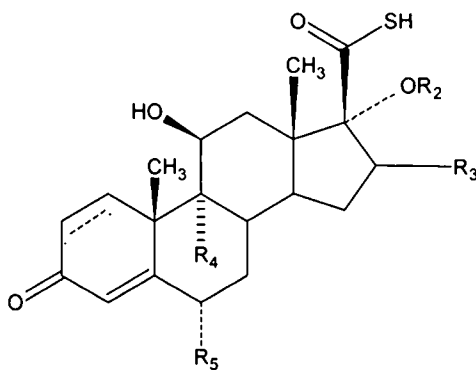
Nuevos derivados de androstano anti-inflamatorios

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 19 y 27: Se reivindica un compuesto de f3rmula (I):

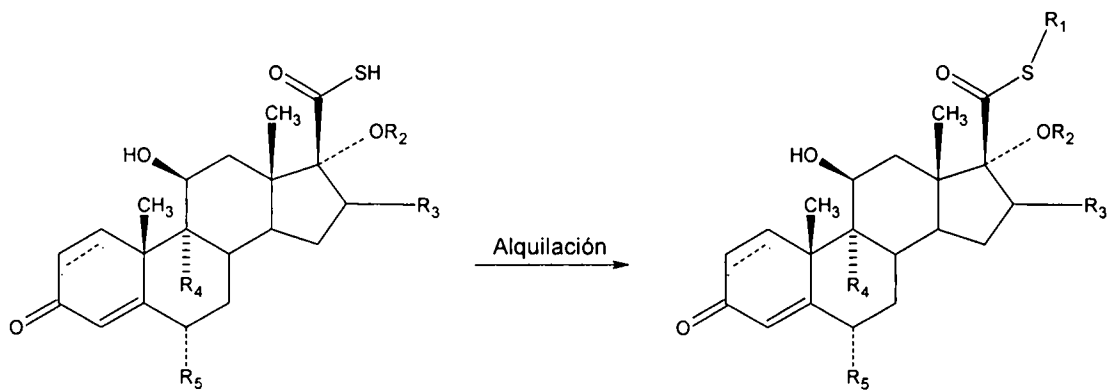


Se reivindica además un compuesto de fórmula (II)



Reivindicaciones 20 a 24: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una sal o solvato de un compuesto de fórmula (I) en una mezcla con uno o más diluyentes o portadores, en particular fluorocarburo o clorofluorocarburo como propelente en composiciones para inhalación. Dichas composiciones pueden contener adicionalmente otro agente terapéutico como un agonista del β_2 -adrenorreceptor.

Reivindicaciones 25 y 26: Se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) caracterizado porque comprende la alquilación con haluro de alquilo o un haloalquilo apropiado, de un compuesto de fórmula (II).



Sustento Descriptivo

La invención se refiere a un nuevo compuesto anti-inflamatorio y anti-alérgico de la serie del androstano y a los procesos para su preparación. La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y a los usos terapéuticos del mismo, en particular para el tratamiento de condiciones inflamatorias y alérgicas.

Los glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias son conocidos ampliamente y utilizados en el tratamiento de desórdenes o enfermedades

inflamatorias como asma y rinitis. Y mientras que los esteroides modernos son mucho más seguros que aquellos originalmente introducidos, sigue siendo un objetivo de la investigación producir nuevas moléculas que tengan excelentes propiedades anti-inflamatorias, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil atractivo de efectos colaterales y un régimen de tratamiento conveniente.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/568** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

La cláusula 1 define el alcance de las connotaciones específicas del radical R₂ en términos de categoría química al incorporar expresiones como -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo. Teniendo en cuenta que dichos términos hacen referencia a una amplia serie de radicales que cumplen con la regla de Hückel (el número de electrones π del sistema aromático cumple la fórmula $4n + 2$) y que contienen un grupo diferente a un átomo de carbono dentro de la estructura aromática, se hace necesario se precisen los nombres químicos de cada uno de los radicales.

El término arilo hace referencia a derivados de arenos, es decir, a hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos que se denominan arilo cuando sufren remoción de un átomo de hidrógeno en la estructura cíclica. El término heteroaril hace referencia a una clase de grupos heterocíclicos derivados de hétéroarenos, es decir, a compuestos derivados de areno por remoción de un grupo metilen (-C=) y o vinilen (-CH=CH-) por heteroátomos trivalentes o divalentes para mantener el sistema de electrones π característico para que se cumpla la regla de Hückel, los cuales se denominan heteroarilo cuando sufren remoción de un átomo de hidrógeno de la estructura cíclica.

En consecuencia, siendo que los términos empleados para definir el alcance del radical resultan poco concisos, se increpa al solicitante para que determine los grupos que fueron objeto de estudio, a los cuales se les atribuye el salto cualitativo en la regla técnica, a fin de dar cumplimiento a las disposiciones contempladas en el artículo 30 de la Decisión 486.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

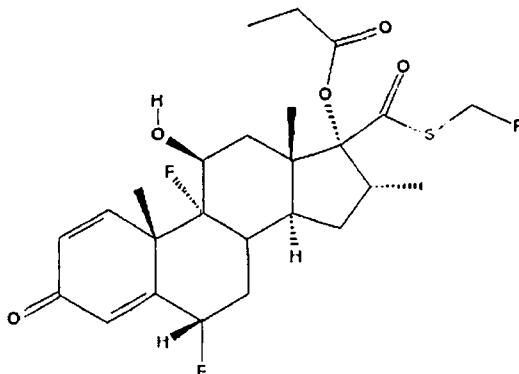
En el folio 82 se presenta un estudio mediante el cual se evalúa la actividad farmacológica *in vivo* de los compuestos por comparación entre la respuesta obtenida cuando se administra el compuesto Ejemplo (I) y el arte cercano que, de acuerdo con el señor solicitante, corresponde al compuesto propionato de fluticasona, en un modelo de eosinofilia en ratas Brown Norway.

El ejemplo (I) corresponde al compuesto

Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β carbotioico

El nombre IUPAC del propionato de fluticasona es:

[(6S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-6,9-difluoro-17-(fluorometillsulfanilcarbonil)-11-hidroxi-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidrociclopenta[a]fenantren-17-il] propanoato



No obstante, desconoce el señor solicitante que existen estudios relacionados en el arte previo que incorporan sustituyentes de índole carboxi-heterociclil en la posición 17 alfa. Señala el memorialista en el folio 318 que el efecto causado por la incorporación de un grupo tio éster en la posición 17β y a la sustitución del grupo carboxi-heterociclil en la posición 17α corresponden al salto cualitativo en la regla técnica y por ende forman parte de las diferencias y eventuales ventajas a las que debe hacer referencia el capítulo descriptivo de la solicitud según el artículo 28 de la Decisión 486.

Bajo este respecto, es importante señalar que no se produjo mención a estudios que demuestran sustituyentes de índole 2-furoil sobre el núcleo complejo de los corticosteroides, sustituyentes de carácter carboxi-heterocíclico, que de acuerdo con la respuesta allegada a esta Dependencia, son los causantes de las propiedades benéficas de los compuestos de la invención porque dadas esas modificaciones y respecto de la fluticasona es que se produce un agonismo potente, clearance o depuración plasmática acelerada, mayor velocidad de metabolización, menor distribución sistémica y selectividad. Por este motivo, esta Dependencia se permite señalar que la divulgación inicial de la invención no es completa y no permite a una persona capacitada en la materia comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, dado que las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior no contemplaron enseñanzas que evidentemente contemplan esta clase de sustituyentes en las posiciones 17α y 17β del anillo de androstano.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 07/04/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	XP002182261	"Binding affinities of mometasone furoate and related compounds including its metabolites for the	1993

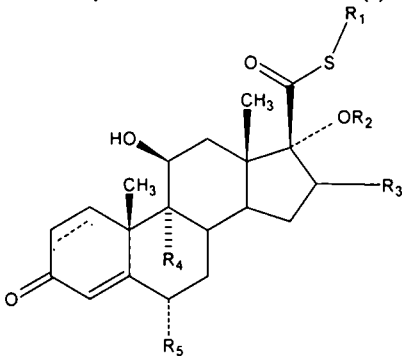
		glucocorticoid receptor of rat skin tissue"	
D2	XP002025925	"Synthesis and Structure –Activity Relationships in a series of anti-inflammatory corticosteroid analogues, halomethyl androstane -17β-carbothioates y 17β-carboselenoates"	1994
D3	XP000972215	"Structure-activity relationships of a series of novel topical corticosteroids"	1987
D4	US4335121	"Androstane carbothioates"	Jun. 15 1982
D5	XP002153839	"17-Heteroaroyl esters of corticosteroids. 2. 11β-hydroxy series"	1986

Anterioridades D1 a D3 en los folios 280 a 304, D4 en los folios 250 a 257 y D5 en los folios 305 a 312

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo18 D. 486)

- Se reivindica un compuesto de fórmula (I):

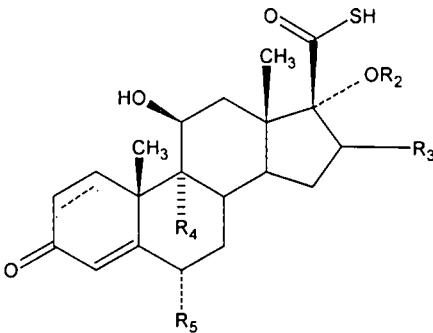


Para el cual:

R₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de C o haloalquilo de 1 a 6 átomos de C
R₂ representa –C(=O)-arilo o –C(=O)-heteroarilo
R₃ representa hidrógeno, metilo (en configuración α o β) o metileno
R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y cada uno representa –H o halógeno

..... representa un enlace simple o doble.

Y un compuesto de fórmula (II)

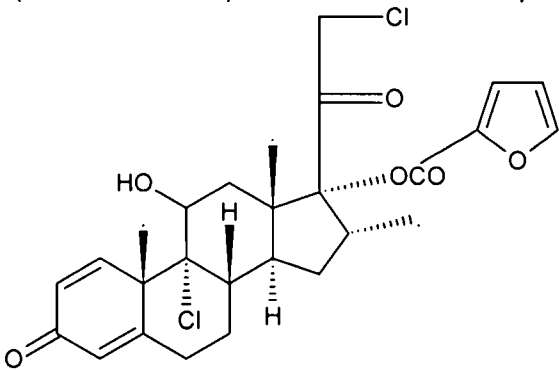


Así como las composiciones farmacéuticas caracterizadas porque comprenden una sal o solvato de un compuesto de fórmula (I) en una mezcla con uno o más diluyentes o portadores.

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 (XP002182261) revela estructuras que presentan el núcleo:

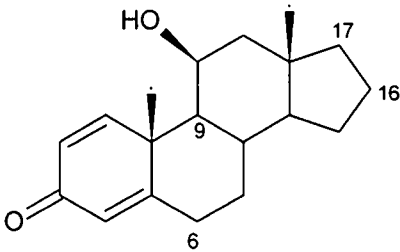


Dicha estructura corresponde al principio activo mometasona furoato y el estudio hace referencia a la afinidad de enlace del activo y sus compuestos relacionados con el receptor de glucocorticoide. De acuerdo con el análisis de resultados los compuestos presentan una respuesta favorable en términos de la reducción de efectos colaterales como la atrofia de colágeno de la dermis, todo esto causado por las diferencias al enlazarse con los receptores en la dermis. En general se señala que las modificaciones estructurales han permitido obtener compuestos que permiten su administración por vía tópica.

De esta manera, al comparar las características esenciales de los compuestos reclamados con los elementos particulares que revela el arte previo en el documento D1 es posible señalar que la única diferencia reside en la incorporación de un átomo de azúfre como tio-sustituyente del grupo carbonilo de la posición 20 para la formación del correspondiente tioéster en el caso de los compuestos reclamados. Sin embargo, la anterioridad incluye el radical haloalquilo sobre el carbono de la posición 20.

Anterioridad D2:

La publicación D2 (XP002025925) revela una serie de derivados del núcleo:



Dentro de los que se encuentran los siguientes:

No. compuesto	Posición 6a	Posición 9a	Posición 16	Posición 17a	Posición 17β
6d	F	F	α-metilo	OCOCH ₃	COSH
6e	F	F	α-metilo	OCOC ₂ H ₅	COSH
6f	F	F	α-metilo	OCOC ₃ H ₇	COSH
11d	F	F	α-metilo	OCOCH ₃	COSCH ₂ I
11e	F	F	α-metilo	OCOC ₂ H ₅	COSCH ₂ I
11f	F	F	α-metilo	OCOC ₃ H ₇	COSCH ₂ I

El estudio tiene como fundamento sintetizar series de corticosteroides anti-inflamatorios conforme a la relación estructura-actividad de ciertos análogos de halometil androstano-17β-carbotioatos, entre otros. Su efecto farmacológico se evaluó sobre reactivo biológico midiendo su actividad anti-inflamatoria en ratones y su actividad corticosteroidea sistémica una vez se administraba por vía tópica a las ratas.

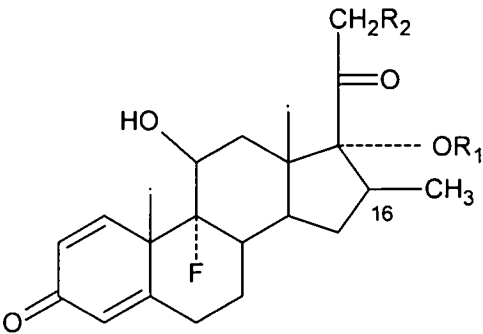
Si bien es cierto, los compuestos de la invención son el resultado de la incorporación de sustituyentes de tipo tioéster en el carbono 20 del anillo, al comparar las características esenciales de los compuestos reclamados con los elementos particulares que revela el arte previo en el documento D1 es posible señalar que la son análogos estructurales ya que conforme a la tabla revelada por la anterioridad ya se venía estudiando la actividad anti-inflamatoria de series sustituidas por tioésteres en dicha posición y la única diferencia con los compuestos reclamados reside en la incorporación de heteroaril ésteres en la posición 17α mientras que el arte previo en la publicación **D2** revela ésteres de alquilo.

Así las cosas, al combinar las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2** resulta incuestionable la derivación del estado del arte que constituye el objeto reclamado y por ende la falta de altura inventiva para acceder al privilegio de patente.

No obstante lo anterior, existen en el estado de la técnica otros documentos a partir de los cuales hubiese sido posible derivar la alternativa terapéutica propuesta por el solicitante, con propiedades farmacológicas y farmacocinéticas mejoradas tal como puede entenderse de la lectura de las anterioridades que a continuación se relacionan:

Anterioridad D3:

La publicación **D3** (XP000972215) hace referencia a una serie de corticosteroides que presentan los siguientes núcleos:



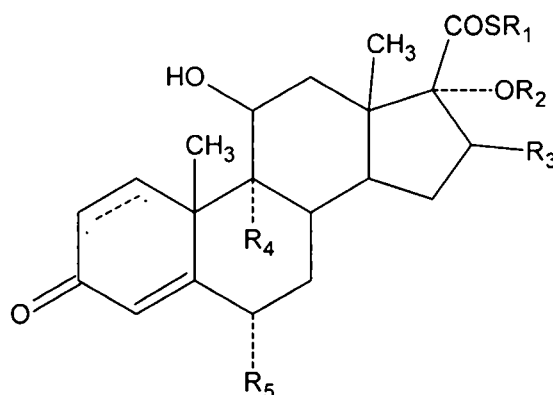
No. compuesto	R ₁	R ₂	C ₁₆ --- CH ₃
21	2'-furoil	Cl	α
22	2'-furoil	Cl	α
23	2'-tenoil	Cl	α
24	2'-furoil	Cl	β
25	2'-furoil	Cl	α

En dicho estudio se evaluó la relación estructura actividad de la serie de corticosteroides que presentan como sustituyente particular un grupo de tipo heteroarilo en la posición 17 del anillo, tal es el caso de los grupos 2'-furoato y 2'-tenoato.

De esta manera, al evaluar el alcance del objeto reclamado en comparación con elementos característicos de las estructuras reveladas por el arte previo en el documento D3 es posible concluir que la única diferencia reside en la incorporación del grupo tio éster como parte sustituyente del átomo de carbono de la posición 20. No obstante, se conserva la estructura de ciclopentanoperhidrofenantreno y las sustituciones características de las series como la inclusión de grupos éster de heteroarilo en la posición 17α y el grupo halo alquilo como sustituyente adicional de la secuencia alifática de la posición 17β del anillo.

Anterioridad D4:

La anterioridad **D4** (US4335121) por su parte, comprende compuestos de la siguiente clase:

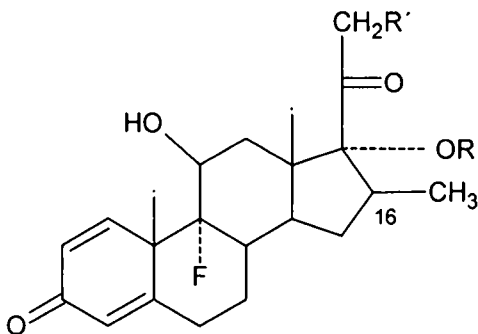


Los cuales al efectuar las correspondientes sustituciones generan análogos estructurales de la materia que se reivindica a lo largo de las cláusulas 1 a 27, porque al efectuar las sustituciones con los radicales R₄, R₅, R₃ y R₁ se encuentran connotaciones homólogas en el caso de R₄ y R₅ que pueden ser hidrógeno o halógeno como en el caso de la solicitud en estudio, homólogas en el caso de R₃ que representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o metilen como en la solicitud en estudio y homólogas en el caso de R₁ que pueden ser como en el caso de la solicitud un grupo alquilo sustituido por un átomo de flúor, cloro, o bromo tal y como se publica en la anterioridad en comentario.

La diferencia estructural entre los compuestos reclamados y los revelados por el arte previo en el documento **D4** consiste en la connotación que toma el radical R₂ que puede ser grupo COR₆ para el que R₆ corresponde a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en contraposición a las connotaciones que contempla la fórmula Markush reclamada, en la que se establecen sustituciones de índole éster heteroaromática, diferencia que se subsana cuando se combinan las enseñanzas que presentan los documentos **D3** y **D4**, dado que a partir de las mismas es posible derivar los compuestos reclamados.

Anterioridad D5:

La publicación **D5** (XP002153839) revela 17-heteroaril ésteres de corticosteroides que tienen en la posición 11β un grupo -OH. Los compuestos de la serie responden al siguiente núcleo básico:



No. compuesto	R	R'	C ₁₆ --- CH ₃
1h	2'-furoil	Cl	α
1i	2'-furoil	Cl	β
1j	2'-furoil	Cl	α
1k	2'-tenoil	Cl	α
1l	2'-furoil	Cl	α

E incluso se contempla la posibilidad de la sustitución del grupo metilo de la posición 16 sobre el anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno por un grupo metileno. Así como la incorporación de un átomo de halógeno en la posición 6 del anillo complejo como se puede observar en el ejemplo 2g (ver folio 307).

El objetivo central de dicho estudio consistió en la evaluación de la actividad de la serie de anti-inflamatorios en particular de la potencia de los compuestos, en particular de aquellos que incorporaron en su estructura sustituyentes de tipo éster heteroaromático en la posición 17 del anillo. También se estableció la diferencia en actividad debida a la incorporación de radicales tipo halógeno en la posición 9 del anillo versus los convencionalmente sustituidos por metilo como la dexametasona.

Vale la pena señalar que compuestos que presentan el radical 2'-furoato- 21-propionato fue seis veces más potente que la betametasona valerato y la serie 21-cloro-17éster correspondiente a los compuestos 1h y 1k fueron dos veces más potentes que el estándar. En suma la introducción de la función 2'-furoato en la posición 17, así como la inclusión del radical 9α-cloro y 16α-metil redunda en un incremento en la potencia anti-inflamatoria de las series.

En suma, al combinar las enseñanzas de cualquiera de los documentos D1 con D2 o si se prefiere D3 con D4 es posible encontrar las alternativas terapéuticas reclamadas a lo largo de las cláusulas 1 a 27 para el tratamiento de enfermedades causadas por la descarga inflamatoria, tal es el caso de asma o rinitis, patologías catalogadas como hipersensibilidades tipo IV para las cuales los agentes anti-inflamatorios derivados del núcleo esteroidal constituyen una alternativa terapéutica.

Lo anterior sin dejar de lado las enseñanzas que revela el documento D5, publicación que contempla las conclusiones de investigaciones científicas en torno a la potencia anti-inflamatoria de series que incorporan ésteres de heteroarilos en la posición 17α del anillo y grupos halogenados en la posición 9α a las cuales se atribuye la actividad mejorada. En consecuencia, el documento D5 si bien no contempla un grupo tio éster en la posición 17β si aclara tanto las posiciones de sustitución como los grupos que generan resultados inesperados en torno al núcleo de androstano y por consiguiente se considera que de manera independiente ya afecta la altura inventiva del objeto reclamado, hasta el punto de constituir una enseñanza irrefutable para un conocedor en la materia a partir de la cual sería posible derivar las alternativas terapéuticas definidas en el marco de la fórmula

Markush de los folios 328 a 337.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	XP002182261	1 a 27	Nivel Inventivo
D2	XP002025925	1 a 27	Nivel Inventivo
D3	XP000972215	1 a 27	Nivel Inventivo
D4	US4335121	1 a 27	Nivel Inventivo
D5	XP002153839	1 a 27	Nivel Inventivo

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 24 ENE. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 088	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---