

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado **CARLOS REINALDO OLARTE**
office@olartemoure.com

ASUNTO Radicación 10-63358
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio **SS - 19661**
 Folios 011

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

No. Solicitud Internacional PCT/IB2008/054873
Fecha de Presentación Internacional 20 Noviembre 2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 194 a 347	26/Mayo/2010
Reivindicaciones:	Folios 348 a 355	26/Mayo/2010
	Folios 456 a 463	16/Septiembre/2010
Dibujos:	Folios 356 a 357	26/Mayo/2010
Prioridad:	US 60 004 261	26/Noviembre/2007
	US 61 004 236	26/Noviembre/2007
	US 61 055 497	23/Mayo/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

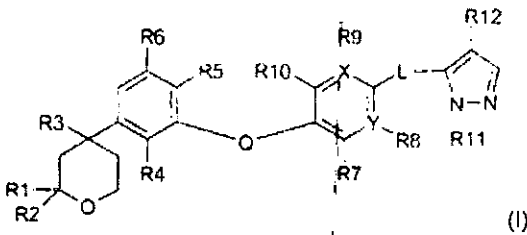
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de Pirazol como inhibidores de 5-LO".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de antagonistas de los receptores de 5-LO alternativos y posiblemente mejorados, en los que la mejora convenientemente resida en mejores propiedades fisicoquímicas en términos de, p. ej., solubilidad y/o un mejor perfil farmacológico en términos de, p. ej., actividad in vivo, potencia y efectos colaterales o farmacocinética.

Expediente 10 063 358 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 405/12, 405/14; A 61 K 31/4155; A 61 P 11/06.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 5 no es clara debido que reclama el compuesto (2S,4R)-4-(2-fluoro-3-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-yl)fenil]tio]fenil)-5-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo y acido para-toluensulfonico en una relación molar 1:1, que es cristalina, la cual no es suficiente para caracterizar la forma cristalina, debido que un polimorfo debe estar caracterizado por sus parámetros fisicoquímicos tales como el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), medido entre 5°, 2θ hasta 90°, 2θ, los cuales deben corresponder a los picos mas representativos, las espectroscopias Raman e IR, La espectroscopia RMN-C13 y los método de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

La reivindicación 8 no es clara debido que la combinación no puede estar caracterizada por la función o mecanismo de acción. Se sugiere incluir el nombre común o la denominación común internacional de los compuestos presentes en la combinación.

La reivindicación 9 no es clara debido que reclama un método para la elaboración de un compuesto de fórmula (I), y este debe estar caracterizado por la secuencia lógica de pasos y además especificar las condiciones particulares en que se lleva a cabo, tales como presión, temperatura, solventes etc., que permitan diferenciarlo del estado de la técnica.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Noviembre 26 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

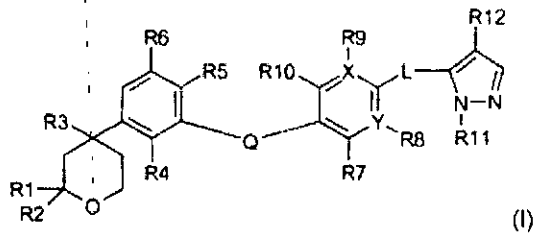
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	5-Lipoxygenase inhibitors: convenient Synthesis of 4-[3-(4-heterocyclyphenylthio)phenylthio]phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide analogues.	Bioorganic & medicinal chemistry Letters	11/Abril/2005

D1 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X05003471>Divulga (página 2611) compuestos inhibidores de 5-lipoxygenase (5-LO).

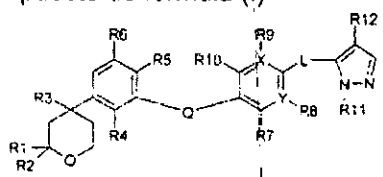
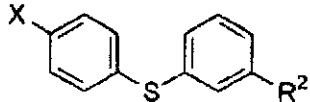
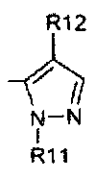
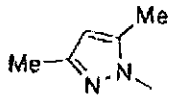
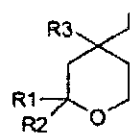
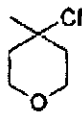
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

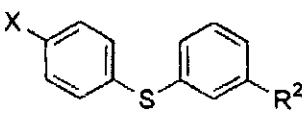
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I).



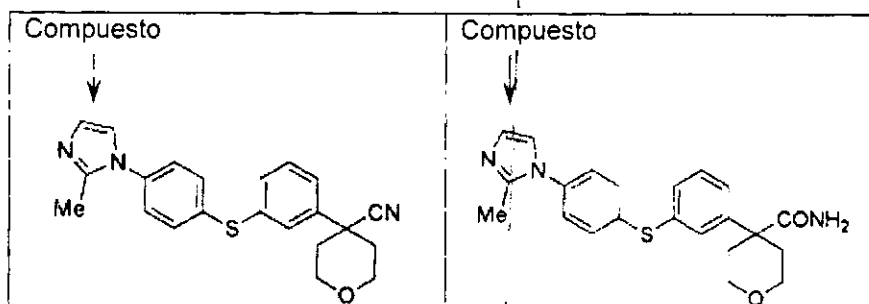
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula (Pág. 2612) compuesto 15 
Q: Átomo de S	Átomo de S
X y Y: Átomo de carbono.	Átomo de carbono
L: Un enlace	Un enlace
Compuesto  R11: Metilo R12: Átomo de hidrógeno	X: Compuesto 
Compuesto  R1 y R2: Átomo de hidrógeno R3:CN	R2: Compuesto 

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida

en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto , el cual el inhibidor de 5-lipoxygenasa. Dichos compuestos presentan en su estructura el compuesto X el cual corresponde aun tetrahydropirano sustituido con un grupo CN, unido a un benceno, que se encuentra unido a un átomo de de azufre, y éste a su vez unido a un benceno unido a un Pirazol. (Pág. 2612)

Adicionalmente, el documento D1 da a conocer los compuestos de la siguiente tabla, los cuales comparten las características antes descritas excepto que se encuentran enlazados a un compuesto imidazol. (Pág. 2613)



Por otra parte, el documento D1 divulga que el reemplazo del imidazol por otro compuesto heterocíclico como triazol o Pirazol evidencio perdida de potencia in vitro. (Pág. 2614).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en el enlace al cual el compuesto Pirazol se encuentra enlazado al benceno, el cual es por medio de un átomo de carbono. La diferencia respecto a los compuestos de la tabla anterior consiste en que la molécula se encuentra enlazada a un compuesto Pirazol, por medio de un átomo de carbono.

El hecho de enlazar el benceno con el compuesto de Pirazol por medio de un átomo de carbono, o que el compuesto heterocíclico corresponda a un compuesto Pirazol, no evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado asociado a la actividad de los compuestos de fórmula (I), como inhibidores de 5-lipoxigenasa.

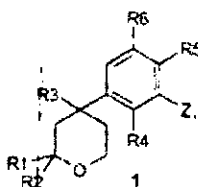
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para obtener compuestos alternativos inhibidores 5-lipoxigenasa".

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, esperaría obtener compuestos con actividad inhibitoria de 5-oxigenasa de acuerdo con lo divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

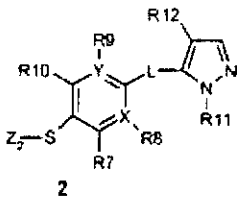
En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 9 consiste en un método para la elaboración de un compuesto de fórmula (I) según se define en una o más reivindicaciones 1 – 5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho método:

- (i) Poner en contacto un disolvente adecuado con un compuesto de formula 1



En donde R1 a R6 son como se definió en la reivindicación 1, y Z₁ es un grupo saliente o pareja de acoplamiento, con un compuesto de fórmula 2



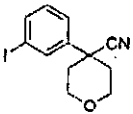
En donde X, Y, L y R7 a R12 son como se definió en la reivindicación 1 y Z₂ es hidrógeno o un grupo protector.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

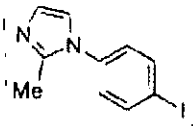
Características esenciales	D1
Método para elaboración de compuesto de fórmula (I)	Síntesis del compuesto de fórmula (1)
Comprende poner en contacto el compuesto 1	Comprende poner en contacto
1	
Con un compuesto 2	Con un compuesto
2	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el proceso de síntesis del compuesto de

fórmula 1, el cual comprende pone en contacto el compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método para la elaboración del compuesto de fórmula 1, consiste en el átomo de azufre enlazado a Z₂ y la presencia de un grupo Pirazol en la estructura del compuesto de fórmula 2.

El hecho de incluir un compuesto Pirazol y un átomo de átomo de azufre enlazado a Z₂, no evidencia un efecto inesperado o sorprendente asociado al rendimiento, eficiencia o disminución del número de pasos para la obtención de compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el método de elaboración conocido en el documento D1 para obtener un método de preparación alternativo para la obtención de compuestos de fórmula (I)".

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un compuesto Pirazol y un átomo de átomo de azufre enlazado a Z₂ en el método de preparación del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 9 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	5-Lipoxygenase inhibitors: convenient Synthesis of 4-[3-(4-heterocyclyphenylthio)phenylthio)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide analogues.	1, 6 - 9	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 (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

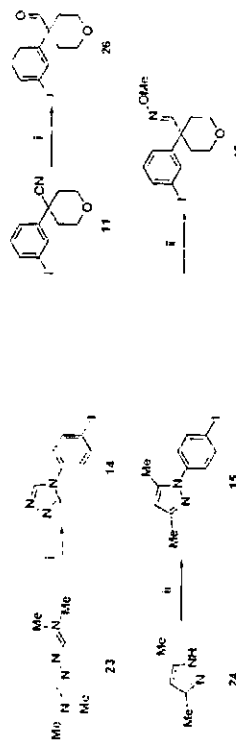
Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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 No. 10 de 2001.

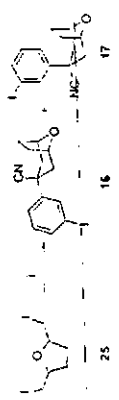

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 D OCT. 2012

Elaborado por: Paola Duarte 
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 
Aprobado por: José Luis Salazar López



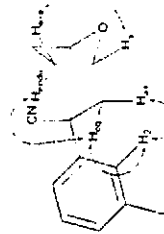
Scheme 3. Synthesis of 14 and 15. Reagents and conditions: (i) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (ii) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (iii) NaH, DMP, 40°C, 12 h.



Scheme 4. Synthesis of bicyclic ketides 16 and 17. Reagents and conditions: (i) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (ii) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (iii) NaH, DMP, 40°C, 12 h.

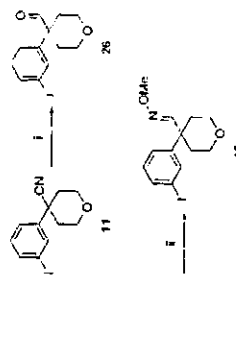
Pyrryl-1,3-dimethyl analogue 6 was prepared from aryl iodide 27^{10,11} in a stepwise manner similar to that for the original preparation of 13 with the exception that amidation was performed with ammonium bicarbonate and 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, as shown in Scheme 6. Amidation of the carboxylic acid via acid chloride failed most likely due to pyrrole ring decomposition. The imidazole-1-ylmethyl analogue 7 was prepared from iodide 30 in a similar manner (Scheme 7).

Scheme 8 depicts the synthesis of 9. Although the direct reduction of nitrite 13 to carbalddehyde was tried, the desired compound was not obtained. However, two-step conversion of methyl ester 32¹¹ prepared from the carbonyl compound 1, afforded the desired carbalddehyde, which was then converted to oxime 9 in the usual manner.

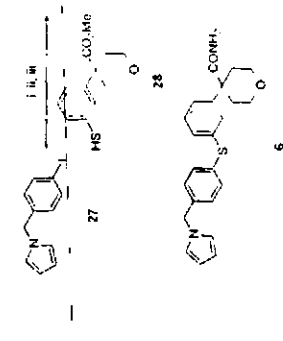


16

Figure 2. NOE experiment of 16 and 17 possessing 1,3,5-trisubstituted phenyl group.



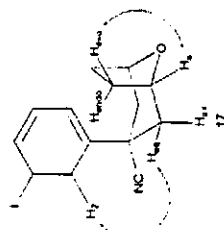
Scheme 5. Synthesis of 18. Reagents and conditions: (i) DIBAL, -78°C, 3 h; (ii) 1N HCl, r.t., 30 min; (iii) MeONH₂·HCl, r.t., overnight (85%).



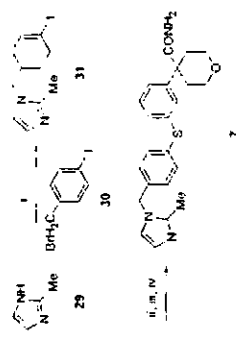
Scheme 6. Synthesis of 6. Reagents and conditions: (i) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (ii) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (iii) NaH, DMP, 40°C, 12 h.

3. Biological testing

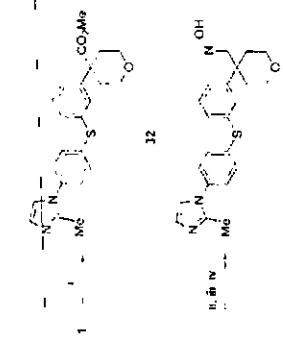
SAR studies were routinely conducted based on inhibition of LTH₁ (leukotriene H₄) synthesis in A-23187-stimulated human whole blood (HWB) for 5 h, and platelet activity was assessed by platelet activating factor (PAF) induced thrombosis in male mice.¹



17



Scheme 7. Synthesis of 7. Reagents and conditions: (i) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (ii) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (iii) NaH, DMP, 40°C, 12 h.



Scheme 8. Synthesis of 9. Reagents and conditions: (i) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (ii) NaH, DMP, 40°C, 12 h; (iii) NaH, DMP, 40°C, 12 h.

4. Results and discussion

4.1. Modification of tetrahydropyran ring

In order to elucidate stereo-chemistry requirements on the THP ring of 1, bicyclic compounds 2 and 3 were designed and synthesized. As shown in Table 1, compound 2 was found to be active in vitro and in vivo (IC₅₀ = 0.83 ± 0.16 μM in HWB and ED₅₀ = 7 mg/kg in PAF thrombosis, respectively), whereas 3 was essentially inactive. From the NOE experiments carried out on intermediates 16 and 17 (Fig. 2), the biologically active form has the phenyl ring at the 4-position on THP ring of 2 oriented equatorially, as depicted in Figure 3. Zephera has reported that S-LO inhibitory activities of a similar THP series were dependent upon the proportion of the equatorial phenyl ring orientation at the 4-position, and that the potent intrinsic inhibitory activity resides in equatorial-oriented phenyl ring analogues.¹¹ Our finding appears to be consistent with their report. However, it was also reported that the binding mode of 1 to S-LO is different from that for the representative Zephera's

Table 1. S-LO inhibitory activities of 1 and analogues

Compd	HWB IC ₅₀ (μM)	PAF thrombosis ED ₅₀ (mg/kg)
1 (1)	0.23 ± 0.05 (15) ^a	1.7 ± 0.3 (1) ^b
2	0.83 ± 0.16 (16) ^a	7
3	>1 (7) ^a Inhib ^c	ND ^d
4	>1 (12) ^a Inhib ^c	ND ^d
5	>1 (12) ^a Inhib ^c	ND ^d
6	0.27 ± 0.09 (13) ^a	3
7	0.11	2–20
8	0.15 ± 0.03 (6) ^a	2
9	2.0 ± 0.1 (13) ^a	ND ^d

^a Ref. 3.

^b Shown with 2SD (number of determinations).

^c Inhibition at 1 μM.

^d Not determined.

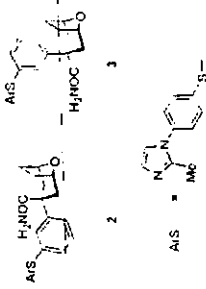


Figure 3. Stereochemistry of 2 and 3.

S-LO inhibitor ZM20487.¹² Therefore, our finding on the stereo-requirements on the THP ring may be unique to the imidazole-5-LO inhibitor analogues, such as 1, 2, and 3.

4.2. Replacement of 2-methylimidazole moiety

Replacement of the imidazole ring with other heterocycles such as triazole (4) or pyrazole (5) resulted in loss of intrinsic in vitro potency. On the other hand, pyrrol-1-ylmethyl analogue 6 retained the in vitro and in vivo potency of 1. While 2-methylimidazole-1-ylmethyl analogue 7 exhibited comparable in vitro potency to 1, in vivo activity (oral dosing) was not observed. Thus, the effect of methylene insertion between the heterocyclic moiety and the neighboring phenyl ring seems to be dependent upon the remaining part of the molecules and the details are not unclear at the moment.

4.3. Replacement of carbamide moiety

Replacement of the carbamide with hydroxamine was also investigated. O-Methyl hydroxamine (8) was more potent in vitro and in vivo than 1. On the other hand, hydroxymine (9) was approximately 10-fold less active in vitro.

5. Conclusion

A convenient synthesis of analogues of 1 was developed using a nickel(0) catalyzed aryl halide cross-coupling

reaction, which accelerated the SAR around 1. Stereochemistry requirements on THP ring were elucidated, and finally, the *O*-methyl hydroxylamine (8) was found to be the more potent inhibitor of 5-LO than 1. In order to determine the therapeutic potential of 8 and its analogues and investigate their mechanistic feature of 5-LO inhibition, further work is required

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bmcl.2005.03.041.

References and notes

1. Mano, T.; Stevens, R. W.; Ando, K.; Nakao, K.; Okumura, Y.; Sakakibara, M.; Okumura, T.; Tamura, T.; Miyamoto, K. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, **11**, 3879.
2. Mano, T.; Okumura, Y.; Sakakibara, M.; Okumura, T.; Tamura, T.; Miyamoto, K.; Stevens, R. W. *J. Med. Chem.* 2004, **47**, 726.
3. Mano, T.; Stevens, R. W.; Ando, K.; Kawamura, K.; Nakao, K.; Okumura, Y.; Okumura, T.; Sakakibara, M.; Miyamoto, K.; Tamura, T. *Eur. J. Med. Chem.*, in press.
4. Takagi, K. *Chem. Lett.* 1987, 2231.
5. Jensen, K. A.; Nielsen, P. H.; Pedersen, C. T. *Acta Chem. Scand.* 1963, **17**, 1115.
6. Mano, T.; Stevens, R. W.; Nakao, K.; Okumura, Y.; Kawamura, K.; Ando, A.; Matsuda, Y. *Synthesis* 2004, **06**, 2623.
7. Bartlett, R. K.; Humphrey, I. R. *J. Chem. Soc. C* 1967, 1664.
8. Corp. A. C.; Baster, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**, 393.
9. Dowell, R. I.; Edwards, P. N.; Oldham, K. Eur. Patent Appl. 485602, 1992.
10. Forman, F. W.; Suchanek, I. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 523.
11. Lambert-van der Beemt, C.; Brouneau, P.; Lamorlette, M. A. *J. Med. Chem.* 1994, **37**, 113.
12. Fischer, I.; Schibler, D.; Wenz, O. *Br. J. Pharmacol.* 2004, **147**, 861.

488