

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado CARLOS REINALDO OLARTE
 office@olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063358- -00011-0000

Fecha: 2012-10-26 09:28:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 11

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

- 19661

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

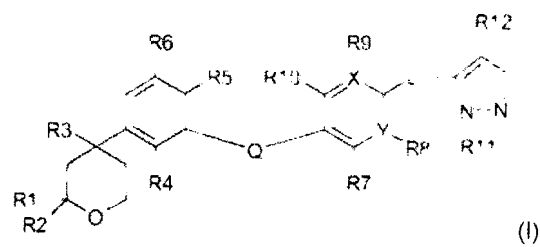
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

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.

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-il)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:

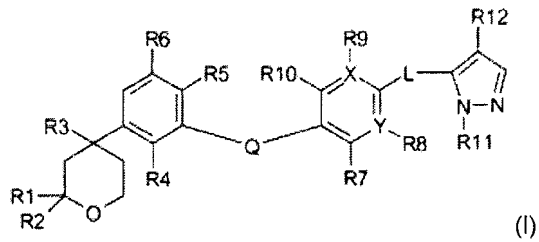
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	5-Lipoxygenase inhibitors: convenient Synthesis of 4-[3-(4-heterocyclyphenylthio)phenylthio]phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide analogues.	Bioorganic & medicinal chemistry Letters	11/Abril/2005

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

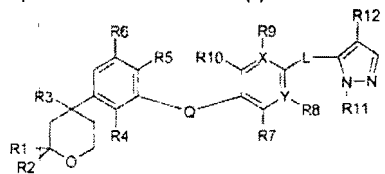
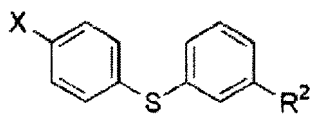
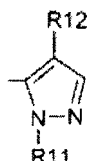
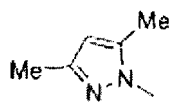
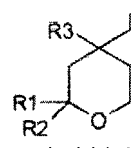
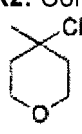
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

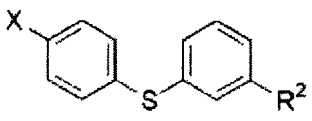
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I).



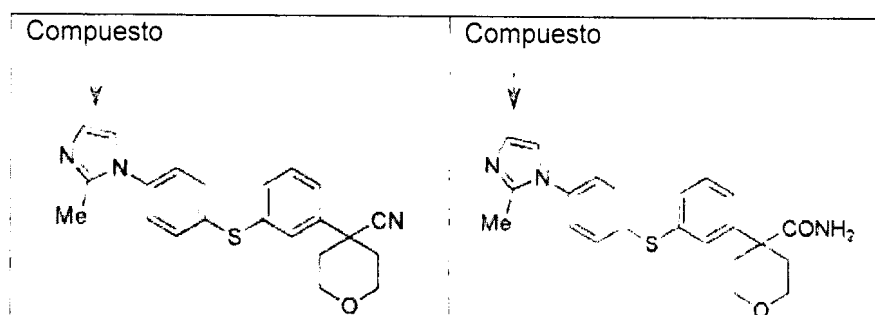
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

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 tetrahidropirano 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 heterociclo 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.

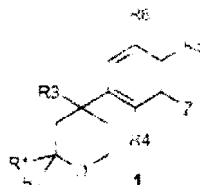
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para obtener compuestos alternativos inhibidores 5-lipoxigenasa".

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.

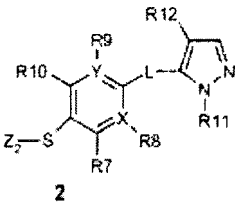
En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

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
Con un compuesto 2	Con un compuesto

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

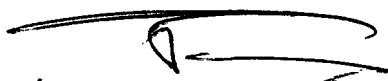
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

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

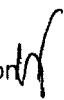
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si 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 30 OCT. 2012

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

5-Lipoxygenase inhibitors: convenient synthesis of 4-[3-(4-heterocyclylphenylthio)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro- 2*H*-pyran-4-carboxamide analogues

Takashi Mano,* Rodney W. Stevens, Yoshiyuki Okumura, Makoto Kawai,
 Takako Okumura and Minoru Sakakibara

*Pfizer Global Research & Development, Nagoya Laboratories, 5-2 Takeyama, Aichi 470-2293, Japan
 Received 29 January 2005; revised 26 February 2005; accepted 10 March 2005
 Available online 11 April 2005*

Abstract—A convenient synthetic route to 4-[3-(4-heterocyclylphenylthio)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide analogue as 5-LO inhibitors is described. This methodology enabled rapid development of structure–activity relationships (SARs) leading to improvement of pharmacological properties. Thus, new compounds with higher 5-LO inhibitory potency were discovered. The stereochemistry requirements of the tetrahydropyran ring are also discussed.
 © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In our previous publications, **1** was disclosed to be a potent and orally active inhibitor of 5-lipoxygenase (5-LO).^{1–3} With the aim of improving pharmacological properties of this novel series of 5-LO inhibitors, (i) modification of the tetrahydropyran (THP) ring, (ii) replacement of 2-methylimidazole moiety with other heterocycles, and (iii) replacement of the carboxamide moiety with other functional groups were systematically investigated (Fig. 1). In the course of this study, a novel nickel(0) catalyzed aryl halide cross-coupling reaction was developed and is reported on herein.

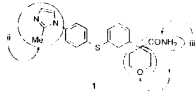
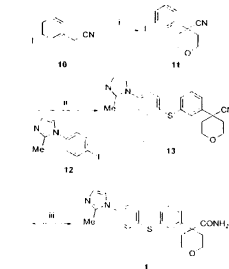


Figure 1. Strategy of structural modification of **1**.

Keywords: Leukotriene; Lipoxygenase; Inhibitor; Structure–activity relationship; Urometers; Thioether.
 *Corresponding author. Tel.: +81 561 74 4430; fax: +81 561 74 4748; e-mail: Takashi.Mano@pfizer.com.

0969-594X/\$ – see front matter © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.
 doi:10.1016/j.bmcl.2005.03.041



Scheme 1. New synthesis of **1**. Reagents and conditions: (i) NaH, DMSO, rt, 30 min, then (C₆H₄(H)₃)₂O, rt, 1 h (79%); (ii) Ni(PPh₃)₄·Cl₂, NaBH₄/CN, thionurea, 60 °C, 4 h; (C₆H₅)₂CO, DME, rt for 1.5 h; Na(PPh₃)₄·Cl₂, NaBH₄, C₆H₅CN, 12, 60 °C; (b, d) powdered KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 4 h (63% from **11**).

2. Chemistry

2.1. Nickel(0) catalyzed cross-coupling

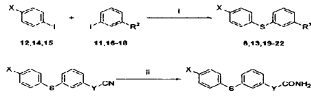
It has been reported that nickel(0) catalyzed coupling can produce an unsymmetric thioether from the corresponding aryl halide in the presence of thionurea.^{4,5} Under similar reaction conditions the unsymmetric thioether **13** was synthesized from the known iodides **11** and **12** as shown as step ii in Scheme 1. Subsequent hydrolysis by standard methodology as developed in our laboratory afforded **1** in 63% total yield from **11**.^{1,6}

2.2. Synthesis of analogues of **1**

The novel nickel(0) catalyzed cross-coupling methodology described above was applied to the syntheses of **2**–**5** and **8**, and results are shown in Scheme 2. Key intermediates were prepared as shown in Schemes 3–5. Thus,

triazole **14** was constructed in 39% yield from *p*-iodoaniline and *N,N*-dimethylformamide azine dihydrochloride, according to the literature procedure.⁷ Pyrazole **15** was conveniently prepared by aromatic nucleophilic substitution of 4-fluoro-1-iodobenzene with 3,5-dimethylpyrazole. Bicyclic iodides **16** and **17** were synthesized as shown in Scheme 4. Diodide **25** was prepared from the known dioxylate⁸ and the [3.2.1] bicyclic ring was formed by reacting **25** and 3-iodophenylacetonitrile (**10**) with sodium hydride as a base in DMSO. The resulting mixture of stereo-isomers was separated by column chromatography to afford **16** and **17**. The stereochemistry of **16** and **17** was elucidated by NOE as shown in Figure 2.

Scheme 5 shows the preparation of the *O*-methylated oxime **18**. The nitrile **11** was reduced to the corresponding carbaldelyde **26**, which was reacted with *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride to give the desired iodide.



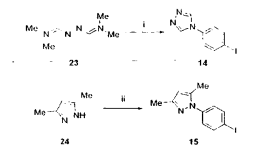
1-X-phenyliodide X:	1-R ² -phenyliodide R ² :	step i		step ii	
		product	yield (%)	product	yield (%)
12	11	13	NEP ^a	1	75 ^c
12	16	19	48	2	70
12	17	20	36	3	40
14	11	21	NEP ^a	4	11 ^c
15	11	22	43	5	86
12	18	8	78	–	–

^a For **11**, **16** and **17**, ^aR² is shown as ^a–^aCN^b in step ii.

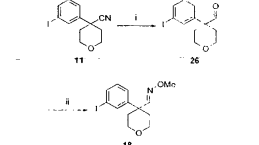
^b NEP: Not determined.

^c Yield from two steps.

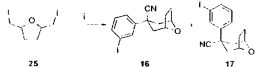
Scheme 2. Convenient synthesis of unsymmetric thioether 5-LO inhibitors. Reagents and conditions: (i) 1-X-phenyliodide, Ni(PPh₃)₄·Cl₂, NaBH₄/CN, thionurea, 60 °C, 4 h; (C₆H₅)₂CO, DME, rt for 1.5 h; Na(PPh₃)₄·Cl₂, NaBH₄/CN, 3-R²-phenyliodide, 60 °C, 4 h; (ii) powdered KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 4 h.



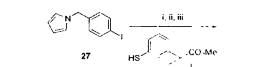
Scheme 3. Synthesis of 14 and 15. Reagents and conditions: (i) *p*-toluenesulfonic acid, reflux, 3.5 h (95%); (ii) NaH, DMF, 4-bromobenzonitrile, 100 °C, 3 h (61%).



Scheme 5. Synthesis of 18. Reagents and conditions: (i) DBAL, 78 °C, 3 h, then 1 N HCl, rt, 30 min (79%); (ii) MeONH-1H-1, rt, overnight (85%).



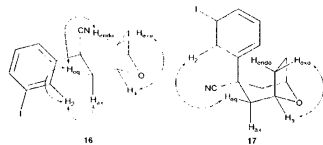
Scheme 4. Synthesis of bicyclic imides, 16 and 17. Reagents and conditions: (i) NaH, DMF, 4-bromobenzonitrile, 100 °C, 3 h (61%).



Scheme 6. Synthesis of 6. Reagents and conditions: (i) Pd(PPh₃)₄, *t*-BuONa, 100 °C, 1 h, then 1 N HCl, rt, 30 min (79%); (ii) MeONH-1H-1, rt, overnight (85%).

Pyrryl-1-ylmethyl analogue **6** was prepared from aryl iodide **27**¹⁰ in a stepwise manner similar to that for the original preparation of **1** with the exception that amidation was performed with ammonium bicarbonate and 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, as shown in Scheme 6.⁷ Amidation of the carboxylic acid via acid chloride failed most likely due to pyrrole ring decomposition. The imidazol-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 nitrile **13** to carbaldehyde was tried, the desired compound was not obtained. However, two-step conversion of methyl ester **32**,¹ prepared from the carbamate **1**, afforded the desired carbaldehyde, which was then converted to oxime **9** in the usual manner.



reaction, which accelerated the SAR around 1. Stereochemistry requirements on THP ring were elucidated, and finally, the *O*-methyl hydroxyamine (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*, 3979.

2. Mano, T.; Okumura, Y.; Sakakibara, M.; Okumura, T.; Tamura, T.; Miyamoto, K.; Stevens, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 720.
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**, 2221.
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.; Matsuoka, Y. *Synthesis* **2004**, 16, 2625.
7. Bartlett, R. K.; Humphrey, I. R. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1664.
8. Cope, A. C.; Baster, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 393.
9. Dowell, R. L.; Edwards, P. N.; Oldham, K. Eur. Patent Appl. 488602, 1992.
10. Forman, F. W.; Sucholinski, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 523.
11. Lambert-van der Brempt, C.; Brouneau, P.; Lamorlette, M. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 113.
12. Fischer, L.; Stenbiller, D.; Werz, O. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *142*, 861.

128