

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 -
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-053827- -00006-0000

Fecha: 2009-03-03 17:15:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05053827
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"INDOLES ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON ANDRÓGENOS RECEPTORES"
Solicitante : N.V. ORGANON
Clase : A61K 031/404, A61P 005/024, C07D 209/030, C07D 401/006, C07D
401/012, C07D 403/006, C07D 403/012, C07D 405/006, C07D 405/012,
C07D 409/012, C07D 413/006, C07D 417/006
Fecha de solicitud : Junio 02 de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 13626 notificado por fijación en lista del 24 de Octubre de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 13626 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Por medio del memorial radicado el 22 de Enero de 2009, solicité plazo de treinta (30) días para atender el Oficio No. 13626. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Para atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, en el cual se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.2.1 Con respecto a la objeción realizada a la reivindicación 1 de la presente solicitud por no dar ningún soporte de las posibles sales ni de los hidratos que podrían obtenerse a partir de

estas, mi representada quiere manifestar su desacuerdo al respecto, pues dicho término es ampliamente conocido en el estado del arte y no generaría ninguna duda en una persona versada en el tema de acuerdo a los conocimientos que posee. Además, con el primer párrafo de la página 6 se considera que se explica de forma clara que se pueden preparar sales, en el caso de ser necesario. Por lo tanto, se asumiría que el procedimiento para llegar a las sales es un proceso trivial que no necesita de una mejor explicación y por tanto una persona con conocimiento medio en el tema no tendría ningún problema en implementarlo. Por lo anterior, en la nueva reivindicación 1 se mantiene la expresión "sal del mismo" pero se elimina la expresión "o forma hidratada".

3.2.2 Se borra la anterior reivindicación 16.

3.2.3. Se cambia la redacción de la anterior reivindicación 18 (nueva reivindicación 17) para especificar la forma en la cual se puede presentar la composición farmacéutica y el tipo de vehículo farmacéuticamente activo que se puede utilizar. Esta modificación tiene sustento descriptivo en la página 17 de la especificación de la presente invención.

4. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

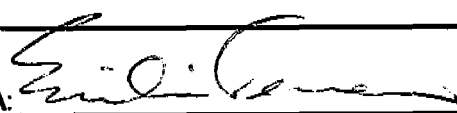
5. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por diecisiete (17) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,
Señora Jefe,

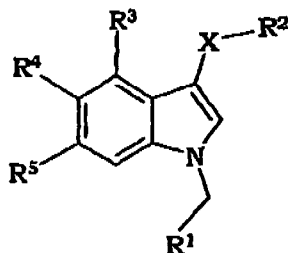

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: N.V. ORGANON Sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos. Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Países Bajos Domicilio: Oss, Países Bajos Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>05.053827</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>09-16,750</u> Fecha: <u>2 de marzo de 2009</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la formula



donde

X es S, SO o SO₂

R¹ es una estructura anular no saturada o saturada, monocíclica, hetero u homocíclica, de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituida con uno o mas sustituyentes seleccionados de los grupos de halógenos, CN, (1C-4C)fluoroalkil, nitro, (1C-4C)alkil, (1C-4C)alkoxi o (1C-4C)fluoroalkoxi.

R² es 2-nitrofenil, 2-cianofenil, 2-hidroximetil-fenil, piridina-2-il, piridina-2-il-N-oxido, 2-benzamida, metil ester del ácido 2- benzoico o 2-metoxifenil;

R³ es H, halógeno o (1C-4C)alkil;

R⁴ es H, OH, (1C-4C)alkoxi o halógeno;

R⁵ es H, OH, (1C-4C)alkoxi; NH₂, CN, halógeno, (1C-4C)fluoroalkil, NO₂, hidroxil (1C-4C)alkil, CO₂H, CO₂(1C-6C)alkil, o

R⁵ es NHR⁶, donde R⁶ es (1C-6C)acil opcionalmente sustituido con uno o mas halógenos, S(O)₂(1C-4C)alkil, o S(O)₂aril opcionalmente sustituido con (1C-4C)alkil o uno o más halógenos.

R⁵ es C(O)N(R⁸ o R⁹) donde R⁸ y R⁹ cada uno independientemente son H, (3C-6C)cicloalkil, o CH₂R¹⁰, donde R¹⁰ es H, (1C-5C)alkil, (1C-5C)alkenil, hidroxil (1C-3C)alkil, (1C-4C)alkilester de carboxil (1C-4C)alkil, (1C-3C)alkoxil (1C-3C)alkil, (mono o di(1C-4C)alkil)aminometil, (mono- o di(1C-4C)alkil)aminocarbonil, o un anillo no aromático o aromático, monocíclico, hetero u homocíclico, de 3-, 4-, 5- o 6- miembros o R⁸ y R⁹ forman conjuntamente con el N un anillo no saturado o saturado, heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con (1C-4C)alkil; o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que

R¹ es una estructura anular no saturada o saturada, monocíclica, hetero u homocíclica de 5- o 6- miembros, opcionalmente sustituida con uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, CN, CF₃, nitro, metoxi, trifluorometoxi o metil;

R² es 2-nitrofenil, 2-cianofenil, 2-hidroximetil-fenil, piridina-2-il, piridina-2-il-N-oxido, 2-benzamida, 2- metil éster de ácido benzoico o 2-metoxifenil;

R³ es H, halógeno o (1C-2C)alkil;

R^4 es H o F.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que:

R^5 es H, OH, (1C-4C)alkoxi, CN, halógeno, (1C-4C)fluoroalkil, NO_2 , hidroxi(1C-4C)alkil, CO_2 (1C-6C)alkil, o

R^5 es NHR^6 , donde R^6 es (1C-6C)acil opcionalmente sustituido con uno o mas halógenos, $S(O)_2$ (1C-4C)alkil o $S(O)_2$ aril opcionalmente sustituido con (1C-4C)alkil o uno o mas halógenos, o

R^5 es $C(O)N(R^8, R^9)$, donde R^8 y R^9 cada uno independientemente son H, (3C-6C)cicloalkil, o CH_2R^{10} , donde R^{10} es H, (1C-5C)alkil, (1C-5C)alkenil, hidroxi(1C-3C)alkil, (1C-4C)alkilester de carboxi(1C-4C)alkil, (1C-3C)alkoxi(1C-3C)alkil, (mono- o di(1C-4C)alkil)aminometil, (mono- o di(1C-4C)alkil)-aminocarbonil, o un anillo no aromático o aromático, monocíclico, hetero u homocíclico de 3-, 4-, 5- o 6- miembros, o R^8 y R^9 forman conjuntamente con el N un anillo no saturado o saturado, heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con (1C-4C)alkil.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que

R^3 es H o halógeno;

R^5 es H, OH, (1C-4C)alkoxi, CN, F, Cl, CF_3 , NO_2 , hidroxi(1C-4C)alkil, CO_2 (1C-6C)alkil, o

R^5 es NHR^6 , donde R^6 es (1C-6C)acil opcionalmente sustituido con uno o mas halógenos o

R^5 es $C(O)N(R^8, R^9)$, donde R^8 y R^9 cada uno independientemente son H, (3C-6C)cicloalkil, o CH_2R^{10} , donde R^{10} es H, (1C-5C)alkil, (1C-5C)alkenil, hidroxi(1C-3C)alkil, (1C-2C)alkilester de carboxi(1C-4C)alkil, (1C-3C)alkoxi(1C-3C)alkil, (mono- o di(1C-4C)alkil)aminometil, (mono- o di(1C-4C)alkil)aminocarbonil, (3C-5C)cicloalkil, o un anillo heterocíclico de 5- miembros.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado en que

X es S o SO_2 ;

R^2 es 2-nitrofenil, 2-hidroximetil-fenil, 2-benzamida, 2-metoxifenil, 2-cianofenil o piridina-2-il;

R^3 es H o F;

R^5 es H, OH, (1C-2C)alkoxi, CN, F, Cl, CF_3 , NO_2 , hidroxi(1C-4C)alkil, CO_2 (1C-4C)alkil, o

R^5 es NHR^6 , donde R^6 formil, acetil, fluoroacetil, difluoroacetil o trifluoroacetil o

R^5 es $C(O)N(R^8, R^9)$, donde R^8 es H, y R^9 es H, ciclopropil o R^9 es CH_2R^{10} , donde R^{10} es H, (1C-2C)alkil, hidroxi(1C-2C)alkil, metoxi(1C-2C)alkil, ciclopropil.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizado en que:

X es S;

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il, piridina-3-il, pirimidina-5-il, pirimidina-4-il, pirazina-2-il, 3-fluorofenil, 3-cianofenil, o 3-nitrofenil;

R² es 2-nitrofenil, 2-hidroximetil-fenil, 2-metoxifenil, 2-cianofenil o piridina-2-il;

R³ es H;

R⁵ es OH, (1C-2C)alkoxi, CN, CF₃, NO₂, hidroxi(1C-4C)alkil, CO₂(1C-4C)alkil, o NHR⁶ donde R⁶ es formil, acetil, fluoroacetil, difluoroacetil, o trifluoroacetil.

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 caracterizado en que:

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il, piridina-3-il; pirimidina-5-il, pirimidina-4-il, o pirazina-2-il;

R² es 2-nitrofenil, o 2-hidroximetil-fenil;

R⁵ es OH, (1C-2C)alkoxi, CN, hidroxi(1C-4C)alkil, o NHR⁶ donde R⁶ es formil, acetil, fluoroacetil, difluoroacetil, o trifluoroacetil.

8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 caracterizado en que:

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il, piridina-3-il, pirimidina-5-il o pirimidina-4-il;

R² es 2-nitrofenil;

R⁵ es OH, (1C-2C)alkoxi, CN, o NHR⁶ donde R⁶ es formil, acetil, fluoroacetil, difluoroacetil, o trifluoroacetil.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 seleccionado del grupo consistente de 6-Metoxi-3-(2-nitro-fenilsulfanil)-1-pirimidina-5-ilmetil-1*H*-indol, 3-(2-Nitro-fenilsulfanil)-1-piridina-2-ilmetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo, 3-(2-Nitro-fenilsulfanil)-1-piridina-2-ilmetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo-clorhidrato, 3-(2-Nitro-fenilsulfanil)-1-pirimidina-5-ilmetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo, 3-(2-Nitro-fenilsulfanil)-1-pirimidina-4-ilmetil-1*H*-indol-6-carbonitrilo, *N*-[1-(3,5 difluoro-bencil)-3-(2-nitro-fenilsulfanil)-1-*H*-indol-6-il]-2-fluoro-acetamida, y *N*-[3-(2-Nitro-fenilsulfanil)-1-pirimidina-5-ilmetil-1*H*-indol-6-il]-formamida.

10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado en que:

X es S;

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il, piridina-3-il, 3-fluorofenil, 3-cianofenil, o 3-nitrofenil;

R² es 2-nitrofenil, o 2-hidroximetil-fenil, 2-metoxifenil, 2-cianofenil o piridina-2-il;

R³ es H;

R⁵ es C(O)N(R⁸,R⁹), donde R⁸ es H, y R⁹ es H o CH₂R¹⁰, donde R¹⁰ es H, (1C-2C)alkil, hidroxi(1C-2C)alkil, o metoxi(1C-2c)alkil.

11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10, caracterizado en que

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il o piridina-3-il;

R² es 2-nitrofenil, o 2-hidroximetil-fenil;

R⁵ es C(O)N(R⁸,R⁹), donde R⁸ es H, y R⁹ es H y R⁹ es CH₂R¹⁰, donde R¹⁰ es H, (1C-2C)alkil

12. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 11 el cual es metilamida del ácido 1-(3,5-Difluoro-bencil)-3-(2-nitro-fenilsulfanil)-1*H*-indol-6-carboxílico.

13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado en que

X es S;

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il, piridina-3-il, 3-fluorofenil, 3-cianofenil, o 3-nitrofenil;

R² es 2-nitrofenil, 2-hidroximetil-fenil, 2-metoxifenil, 2-metoxifenil, 2-cianofenil o piridina-2-il;

R³ es H;

R⁵ es C(O)N(R⁸,R⁹), donde R⁸ y R⁹ cada uno independientemente son H o CH₂R¹⁰, donde R¹⁰ es H, (1C-5C)alkil,(1C-5C)alkenil, hidroxil(1C-3C)alkil, (1C-3C)alkoxil(1C-3C)alkil o (mono- o di(1C-4C)alkil)aminometil

14. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que

R¹ es 3,5 difluorofenil, piridina-2-il o piridina-3-il;

R² es 2-nitrofenil, o 2-hidroximetil-fenil;

R⁵ es C(O)N(R⁸,R⁹), donde R⁸ y R⁹ cada uno independientemente son H o CH₂R¹⁰, donde R¹⁰ es H, (1C-5C)alkil, hidroxil(1C-3C)alkil, o (1C-3C)alkoxil(1C-3C)alkil.

15. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 14, el cual es dimetilamida del ácido 1-(3,5-Difluoro-bencil)-3-(2-nitro-fenilsulfanil)-1*H*-indole-6-carboxílico.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 –15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 16 caracterizada porque se encuentra en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, atomizadores o tabletas, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, almidón, derivados de celulosa o mezclas de los mismos.

205
205

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 16,750
FECHA : MARZO 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-053827-00006-0000

Fecha: 2009-03-03 17:15:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779045	02/03/2009	49,796,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		84 FUSION DE SOLICITUD	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

folo 00299-843-017-3



US005482960A

United States Patent [19]**Berryman et al.**[11] **Patent Number:** **5,482,960**[45] **Date of Patent:** **Jan. 9, 1996**[54] **NONPEPTIDE ENDOTHELIN ANTAGONISTS**

[75] **Inventors:** Kent A. Berryman, Ann Arbor; Amy M. Bunker, Ypsilanti; Annette M. Doherty, Ann Arbor; Jeremy J. Edmunds, Ypsilanti, all of Mich.

[73] **Assignee:** Warner-Lambert Company, Morris Plains, N.J.

[21] **Appl. No.:** 339,381

[22] **Filed:** Nov. 14, 1994

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/40; C07D 209/04

[52] **U.S. Cl.** 514/414; 514/64; 514/80; 514/381; 514/382; 514/418; 548/250; 548/251; 548/252; 548/253; 548/405; 548/412; 548/454; 548/484; 548/485; 548/486; 548/490; 548/491; 548/492; 548/503; 548/504; 548/506; 548/507; 548/511

[58] **Field of Search** 548/405, 412, 548/454, 484, 485, 486, 490, 491, 492, 503, 504, 506, 507, 511, 250, 251, 252, 253; 514/64, 80, 381, 414, 418, 382

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,132,319 7/1992 Girard et al. 514/415

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

275667 7/1988 European Pat. Off. 514/415
0436189 12/1990 European Pat. Off. .
WO9308799A1 5/1993 WIPO .
WO94/14434 7/1994 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Watanabe, T., et al., "Endothelin in Myocardial Infarction," *Nature (Lond.)* 1990;344:114.
Margulies, K. B., et al., "Increased Endothelin in Experimental Heart Failure," *Circulation* 1990;82:2226.
Kon, V., et al., "Glomerular Actions of Endothelin in Vivo," *J. Clin. Invest.* 1989;83:1762.
Perico, N., et al., "Endothelin Mediates the Renal Vasoconstriction Induced by Cyclosporine in the Rat," *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990;1:76.
Koshi, T., et al., "Inhibition of Endothelin (ET)-1 and ET-2-Induced Vasoconstriction by Anti-ET-1 Monoclonal Antibody," *Chem. Pharma. Bull.* 1991;39:1295.
Miyamori, L., et al., "Systemic and Regional Effects of Endothelin in Rabbits: Effects of Endothelin Antibody," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1990;17:691.
Ohno, A., "Effects of Endothelin-Specific Antibodies and Endothelin in Spontaneously Hypertensive Rats," *J. Tokyo Women's Med. Coll.* 1991;61:951.
Lerman, A., et al., "Endothelin has Biological Actions at Pathophysiological Concentrations," *Circulation* 1991;83:1808.
Rodeheffer, R. J., et al., "Circulating Plasma Endothelin Correlates With the Severity of Congestive Heart Failure in Humans," *Am. J. Hypertension* 1991;4:9A.
Arai, H., et al., *Nature* 1990;348:730.
Sakurai, T., et al., *Nature* 1990;348:732.
Lin, H. Y., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991;88:3185.
Sakamoto, A., et al., *Biochem. Biophys. Res. Chem.* 1991;178:656.

Hosoda, K., et al., *FEBS Lett.* 1991;287:23.
Takayanagi, R., et al., *FEBS Lett.* 1991;282:103.
Panek, R. L., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992;183 (2) :566.
Saeki, T., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991;179:286.
Nakagawa, K. et al., *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1990;100:1453-1456.
Noguchi, et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145 (4 Part 2):A858.
Clark, B. A., et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;166:962-968.
Pittet J., et al., *Ann Surg.* 1991;213 (3):262.
Gandhi C. B., et al., *Journal of Biological Chemistry* 1990;265 (29):17432.
Collier A., et al., *Diabetes Care* 1992;15 (8):1038.
Basil M. K., et al., *J. Hypertension* 1992;10 (Suppl 4):S49.
Han S. -P., et al., *Life Sci.* 1990;46:767.
Nikolov R. K., et al., *Drugs of Today* 1992;28 (5):303-310.
A. Lerman, et al., *New England J. Med.* 1991;325:997-1001.
K. Kanno, et al., *J. Amer. Med. Assoc.* 1990;264-2868.
M. R. Zamora, et al., *Lancet* 1990;336:1144-1147.
A. Tahara, et al., *Metab. Clin. Exp.* 1991;40:1235-1237.
Stewart, D. J., et al., *Ann. Internal Medicine* 1991;114:464-469.
Yasuda, M., et al., *Amer. Heart J.* 1990;119:801-806.
Stewart, J. T., et al., *Br. Heart J.* 1991;66:7-9.
Lopez-Farre, A., et al., *J. Physiology* 1991;444:513-522.
Stockenhuber, F., et al., *Clin. Sci. (Lond.)* 1992;82:255-258.
Mirua, S., et al., *Digestion* 1991;48:163-172.
Masuda, E., et al., *Am. J. Physiol.* 1992;262:G785-G790.
Murch, S. H., et al., *Lancet* 1992;339:381-384.
Clozel, M., et al., "Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist," *Nature*, 1993;365:759.
Clozel, M. and Watanabe, H., *Life Sci.* 1993;52:825-834.
Stein P. D., et al., "The Discovery of Sulfonamide Endothelin Antagonists and the Development of the Orally Active ET_A Antagonist 5-(Dimethylamino)-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1-naphthalenesulfonamide," *J. Med. Chem.*, 1994;37:329-331.
Elliott, J. D., et al., *J. Med. Chem.*, 1994; 37: 1553-7.
Douglas, S. A., et al., *Circ. Res.*, 1994; 75:190-7.
CA 110: 57508r Preparation . . . Biosynthesis. Gillard et al., p. 674, 1989.
CA 115: 71393j Preparation . . . Agents. Gobin et al., p. 774, 1991.
CA 116: 255478t Preparation . . . Inhibitors. Gillard et al., p. 775, 1992.
CA 117: 191685u Preparation . . . Biosynthesis. Girard et al., p. 784, 1992.
CA 119: 95328 Indoles . . . Transcriptase. Williams et al. 1993.

Primary Examiner—Joseph K. McKane
Attorney, Agent, or Firm—Elizabeth M. Anderson

[57]

ABSTRACT

Novel indole and indoline nonpeptide antagonists of endothelin I are described, as well as novel intermediates used in their preparation, methods for the preparation and pharmaceutical compositions of the same, which are useful in treating elevated levels of endothelin, essential renovascular malignant and pulmonary hypertension, cerebral infarction, cerebral ischemia, congestive heart failure and subarachnoid hemorrhage.

20 Claims, No Drawings

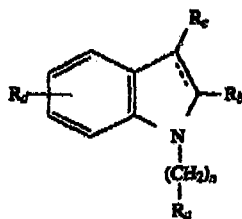
TABLE I-continued

Plasma Concentrations of ET-1 in Humans		
Condition	Normal Control	ET Plasma Levels Reported (pg/mL)
(CHF)		
Mild CHF	7.1	11.1
Severe CHF	7.1	13.6
Dilated cardiomyopathy	1.6	7.1
Preeclampsia	10.4 pmol/L	22.6 pmol/L
Pulmonary hypertension	1.45	3.5
Acute myocardial infarction (several reports)	1.5	3.3
	6.0	11.0
	0.76	4.95
	0.50	3.8
Subarachnoid hemorrhage	0.4	2.2
Crohn's Disease	0-24 fmol/mg	4-64 fmol/mg
Ulcerative colitis	0-24 fmol/mg	20-50 fmol/mg
Cold pressor test	1.2	8.4
Raynaud's phenomenon	1.7	3.3
Raynaud's/hand cooling	2.8	5.0
Hemodialysis (several reports)	<7	10.9
	1.88	4.59
Chronic renal failure	1.88	10.1
Acute renal failure	1.5	10.4
Uremia before hemodialysis	0.96	1.49
Uremia after hemodialysis	0.96	2.19
Essential hypertension	18.5	33.9
Sepsis syndrome	6.1	19.9
Postoperative cardiac	6.1	11.9
Inflammatory arthritides	1.5	4.2
Malignant hemangio-endothelioma	4.3	16.2
	(after removal)	

Indoles and indolines have recently been reported as antagonists of endothelin in International Publication No. WO 94/14434. The present invention relates to certain indoles and indolines not previously described as potent antagonists of endothelin.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention includes a compound of Formula I



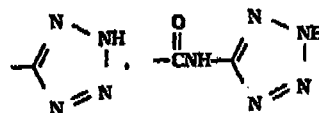
wherein

denotes an optional bond;

n is 0-4;

R_a is hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms or cycloalkyl, phenyl or naphthyl, in which the phenyl or naphthyl group is substituted by methylenedioxy and further unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, OR, NRR¹, SR, NO₂, N₃, COR, CO₂R, CONRR¹, SO₂NRR², SO₂R, CN, CF₃, CF₂CF₃, CHO, OCOCH₃, B, B(OH)₂, phenyl, NH(CH₂)_mCO₂R, S(CH₂)_mCO₂R, O(CH₂)_mCO₂R, O(CH₂)_mOR, NH(CH₂)_mOR and S(CH₂)_mOR, in which m is 1, 2 or 3, and R and R¹ are each independently hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, phenyl or benzyl;

R₂ is hydrogen, CO₂R²,



SO₃R, PO₃H, B(OH)₂, CONR¹R², SO₂NR¹R², or



in which R¹ is as defined above and R² is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, CF₃, -CF₂CF₃, phenyl or benzyl in which phenyl or the phenyl portion of the benzyl group is unsubstituted or substituted by one or more substituents as defined above;

R₂ is S(O)_p-phenyl, in which p is 0, 1 or 2, and phenyl is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, OR, NRR¹, SR, NO₂, N₃, COR, CO₂R, CONRR¹, SO₂NRR¹, SO₂R, CN, CF₃, CF₂CF₃, CHO, OCOCH₃, B(OH)₂, methylenedioxy, O(CH₂)_mCO₂R, NH(CH₂)_mCO₂R, S(CH₂)_mCO₂R, O(CH₂)_mOR, NH(CH₂)_mOR and S(CH₂)_mOR, in which m, R and R¹ are as defined above, and

R₂ is one to four independent substituents selected from hydrogen, alkyl of 1-7 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, cycloalkyl, phenyl, C(O)-phenyl, X-(CH₂)_n-phenyl, X-(CH₂)_n-naphthyl, in which X is 0, NH or S(O)_p, methylenedioxy, OR, NRR¹, SR, NO₂, N₃, COR, CO₂R, CONRR¹, SO₂NRR¹, SO₂R, CN, CF₃, CF₂CF₃, CHO, OCOCH₃, B(OH)₂, phenyl, NH(CH₂)_mCO₂R, S(CH₂)_mCO₂R, O(CH₂)_mCO₂R, O(CH₂)_mOR, NH(CH₂)_mOR, S(CH₂)_mOR, in which m is 1, 2 or 3 and R and R¹ are each independently hydrogen, alkyl of 1-4 carbon atoms, phenyl or benzyl and where n and p are as defined above and phenyl is unsubstituted or substituted as defined above, or a pharmaceutically acceptable acid addition or base salt thereof.

Elevated levels of endothelin have been postulated to be involved in a number of pathophysiological states including diseases associated with the cardiovascular system as well as various metabolic and endocrinological disorders. As antagonists of endothelin, the compounds of Formula I are useful in the treatment of essential renovascular malignant and pulmonary hypertension, cerebral infarction, diabetes, cerebral vasospasm, cirrhosis, septic shock, congestive heart failure, endotoxic shock, subarachnoid hemorrhage, arrhythmias, asthma, chronic and acute renal failure, preeclampsia, atherosclerotic disorders including Raynaud's disease and restenosis, angina, cancer, benign prostatic hyperplasia, ischemic disease, gastric mucosal damage, hemorrhagic shock, and ischemic bowel disease. Particularly, the compounds of Formula I are useful in treating subarachnoid hemorrhage, hypertension, congestive heart failure, and cerebral ischemia and/or cerebral infarction resulting from a range of conditions such as thromboembolic or hemorrhagic stroke, cerebral vasospasm, head injury, hypoglycemia, cardiac arrest, status epilepticus, perinatal asphyxia, anoxia such as drowning, pulmonary surgery and cerebral trauma.

A still further embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition for administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I in

~~266~~
200-298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05-53827
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10167
	Folios	5

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

No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/050783
Fecha de Presentación Internal.	03-11-2003

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 84 a 154	(como se radicó inicialmente)
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios 155 a 161	(como se radicó inicialmente)
	Folios 169 a 174	(modificación).
	Folios 201 a 204	(modificación)
<u>Prioridad:</u>	Folio: 1 y 13	
	Fecha: 07-11-2002; país y número: US60/424,579.	
	Fecha: 07-11-2002; país y número: EP02079648.8.	

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "INDOLES ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ANDRÓGENOS RECEPTORES".

200-209

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar enfermedades relacionadas con receptores de andrógenos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados del indol.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K 31/404; A61P 5/24.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 carece de concisión debido a la expresión "R¹ es una estructura anular no saturada o saturada, monocíclica, hetero u homocíclica de 5 o 6 miembros". Esta expresión describe un elevado número de compuestos que no posee soporte suficiente en la descripción ya que los ejemplos actividad andrógeno receptor presenta en este radical solamente los anillos, fenil, piridil, piranil, isoxazol, tiazol, morfolino, pirimidina y piracil.

La solicitud presenta el uso de las palabras fluoroalkil, fluoroalkoxi, alkil, alkenil, alkilester, alkoxi, cicloalkil. El solicitante debe revisar la solicitud y escribir correctamente los sustituyentes en español.

Por lo anterior las reivindicaciones anteriormente mencionadas no cumplen con el requisito de concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art.22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 7- 11-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

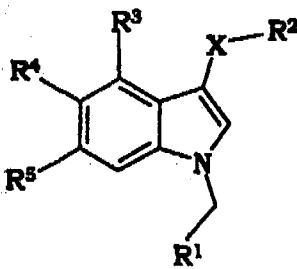
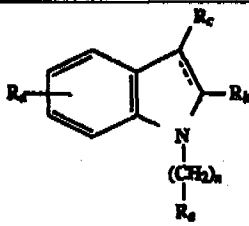
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US5,482,960	NONPEPTIDE ENDOTHELIN ANTAGONISTS	9-01-1996

12 Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

12.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 reclama derivados de la fórmula (I)

La reivindicación 16 reclama una composición que contiene los derivados de la fórmula (I)

Características Técnicas	D1
	
R^1 = estructura anular no saturada o saturada, monocíclica, hetero u homocíclica de 5 o 6 miembros	$n = 1$ $R_a = \text{fenil}$
$X = S, SO, SO_2$ $R^2 = 2\text{-nitrofenil}, 2\text{-cianofenil}, 2\text{-hidroximetilfenil}$	$R_c = S(O)_p - \text{fenil}$, en donde el fenil esta sustituido por $NO_2, CN, -COH$. $p = 0, 1, 2$
$R^3, R^4, R^5 = H$ o alquil C_{1-4}	$R_d = H$, alquil C_{1-4} ,
	$R_b = H$

El elemento característico de las composiciones reivindicadas, ya era conocido en D1; por lo cual las reivindicaciones 1 a 17 no pueden considerarse nuevas.

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 GARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 04 SET. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 2682	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
-------------------------------------	--