

132
132

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.lloedacamacho.com
jllico@lloedacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-001293- -00004-0000

Fecha: 2007-11-28 16:26:32 Dep. 2020 NUECREACIONES
Clase 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Ac: 538 PETICION Folios: 2

Re: **P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECÍFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA".-Clase C07J 3/00.-Expediente número 06-001.293.-**

1. Me refiero a mi memorial de 7 de Marzo de 2006.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **577** de 29 de Junio de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo **I**.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 07-96.494, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

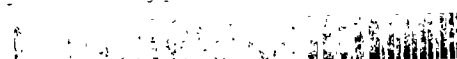
133
133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 96,494
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-001293-00004-0000

Fecha: 2007-11-28 16:26:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá 11 PATENTEIYH Eve: 378 FASENACIONALI
Act 538 PERCION Folios: 2

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074870	27/11/2007	5,339,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
TOTAL :			\$ 404,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-1293

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



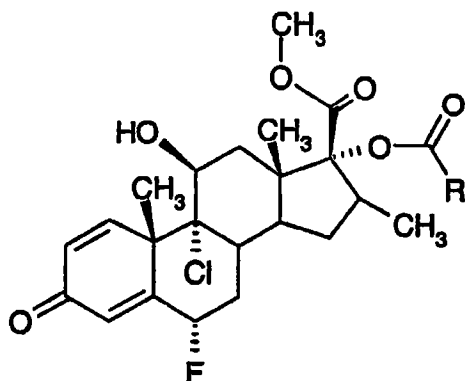
(43) International Publication Date
3 January 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/00679 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **C07J** 121 Rusper Road, Horsham, West Sussex RH12 4BP (GB). **WATSON, Simon, James** [GB/GB]; 36 Abbotsbury Court, Horsham, West Sussex RH13 5PT (GB).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/07249
- (22) International Filing Date: 26 June 2001 (26.06.2001) (74) Agent: **BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, 4002 Basel (CH).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0015876.6 28 June 2000 (28.06.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, 1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **CUENOUD, Bernard** [CH/GB]; Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). **BEATTIE, David** [GB/GB]; 13 Thelton Avenue, Broadbridge Heath, Horsham, West Sussex RH12 3LS (GB). **KELLER, Thomas, Hugo** [CH/GB]; 27 Tanbridge Park, Horsham, West Sussex RH12 1SF (GB). **PILGRIM, Gaynor, Elizabeth** [GB/GB]; 46 Charlock Way, Southwater, West Sussex RH13 7GS (GB). **SANDHAM, David, Andrew** [GB/GB];
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), where R is a monovalent cyclic organic group having from 3 to 15 atoms in the ring system, useful as pharmaceuticals.

WO 02/00679 A2

136
136

have important pharmacological properties. For example, they have a high anti-inflammatory activity, which can be demonstrated by their inhibition of TNF-alpha synthesis and release in a human macrophage cell line and by their inhibition of inflammatory conditions, particularly in the airways, e.g. inhibition of eosinophil activation, in animal models, e.g. mouse or rat models of airways inflammation, for example as described by Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; and Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Compounds of formula I exhibit surprisingly low systemic side effects at therapeutically effective doses. Compounds of formula I have a long duration of action, with a potential for once-a-day administration.

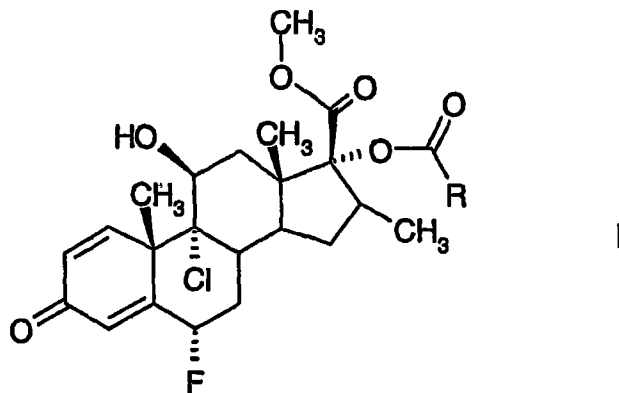
Inhibition of TNF-alpha synthesis and release from the human macrophage cell line U937 by compounds of formula I may be demonstrated and measured in an assay as described by Sajjadi et al. J. Immunol. 1996;156:3435-3442. Compounds of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101 have IC₅₀ (nM) values of 0.035, 0.025, 0.100, 0.05, 0.046, 0.024, 0.10, 0.102, 0.101, 0.048, 0.048, 0.048, 0.102, 0.159, 0.076, 0.106 and 0.208 respectively in this assay.

In vivo anti-inflammatory activity may be assessed by inhibition of lung eosinophilia in rats using a modification of the method of Szarka et al *op cit*. Male Brown Norway rats (approximately 200g) are sensitised on day 1 with an intraperitoneal injection of 0.5 ml of a mixture of ovalbumin (0.02mg/ml) and aluminium hydroxide (20mg/ml), followed by Acellulare pertussis adsorbat vaccine (0.2ml of a 1: 4 dilution with 0.9% saline). The procedure is repeated on day 15 and day 21. On day 28 the test compound is administered intratracheally as a dry powder lactose blend under isoflurane anaesthesia. 24 hours later the sensitised dosed rats are exposed to an aerosol of ovalbumin (5mg/ml) for 60 minutes and after a further 24 hours they are sacrificed. The lungs are removed and after lavage with Hank's solution (balanced salt solution, 100ml; EDTA 100mM, 100ml; HEPES 1M, 10ml, water 1000ml), eosinophil numbers in the recovered solution are quantified directly using a Corbas Helios 5Diff apparatus (Hoffman-LaRoche).

Compounds of Examples 14, 17, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 73, 99 and 101 exhibit a reduction in eosinophil count compared to vehicle control of 65, 71, 63, 90, 61, 76, 69, 67, 43, 48 and

~~137~~
139Claims

1. A compound of formula



where R is a monovalent cyclic organic group having from 3 to 15 atoms in the ring system.

2. A compound according to claim 1, in which R is C₃-C₆-cycloalkyl.

3. A compound according to claim 1, in which R is an at least partially saturated heterocyclic group having 5 to 10 ring atoms, of which one or more are ring hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur.

4. A compound according to claim 3, in which R is a 5-membered heterocyclic group having one ring hetero atom.

5. A compound according to claim 1, in which R is phenyl or naphthyl optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxyl, C₁-C₄-acyloxy, cyano, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, amino, C₁-C₄-alkylamino, di-(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄-acylamino, C₁-C₄-acyl(C₁-C₄ alkyl)amino, C₁-C₄ alkylsulfonyl(C₁-C₄-alkyl)amino, C₁-C₄ alkoxy carbonyl, C₁-C₄-alkylthio, or 5-membered N-heterocyclyl.

6. A compound according to claim 1, in which R is a heterocyclic aromatic group having a 5-membered heterocyclic ring with one, two or three ring hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, the heterocyclic ring being unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from halogen, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-

138
138

Note: In lieu of an abstract, this is the article's first page.

Click to increase image size

2468

J. Med. Chem. 1991, 34, 2468-2473

water, and dried. A solution of 3.64 g (0.0174 mol) of trimethylsulfonium iodide in 75 mL of DMSO was combined with 566 mg (0.013 mol) of sodium hydride (55% oil suspension) and agitated for 1 h at room temperature. To this solution was added the dried crude acylation product dissolved in 2 mL of DMSO dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min and precipitated into ice water. The resultant crude product was chromatographed on silica gel, thus producing 885 mg (48%) of 13: mp 214 °C; UV ϵ_{255} = 13500.

6,6-Ethylene-18-methyl-16 β ,16 β -methylene-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (14). Under the above described conditions 873 mg (0.001 mol) of 16 was transformed to 145 mg (39%) of 14: mp 165 °C; UV ϵ_{260} = 14700.

Method C. 6,6-Ethylene-15 α ,14 β -methylene-3-oxo-17 α -pregn-1,4-diene-21,17-carbolactone (16). A solution of 670 mg (0.0018 mol) of 12 and 670 mg (0.003 mol) of DDQ in 13.6 mL

of toluene was stirred for 5 h at 100 °C. The reaction solution was then diluted with ether, washed with water sodium bicarbonate solution and water, dried, and evaporated. The residue was then chromatographed on silica gel. After recrystallization from diisopropyl ether/aceton, 445 mg (67%) of 16 was obtained: mp 200 °C; UV ϵ_{265} = 15200.

6,6-Ethylene-15 α ,16 α -methylene-3-oxo-17 α -pregn-1,4-diene-21,17-carbolactone (15). Under the above-described conditions, 600 mg (0.0018 mol) of 11 was transformed to 620 mg (87%) of 15 as an oil: UV ϵ_{265} = 14600.

Registry No. 3, 67872-82-7; 4, 67372-68-3; 5, 101765-64-2; 6, 101765-39-3; 7, 101834-16-6; 8, 84523-99-7; 9, 133753-23-8; 10, 133753-24-9; 11, 101834-17-7; 12, 101765-35-9; 13, 101765-68-6; 14, 133753-25-0; 15, 101834-15-8; 16, 101765-36-0; formalin, 50-00-0; aldosterone, 52-39-1.

Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory Activities of a Series of Corticosteroid 17 α -Esters Containing a Functional Group

Hiroaki Ueno,* Akira Maruyama, Motoyoshi Miyake, Etsuko Nakao, Kenichiro Nakao, Kohel Umezui, and Issei Nitta

Pharmaceuticals Laboratory, Research Center, Mitsubishi Kasei Corporation, 1000 Kamoshida-cho, Midori-ku, Yokohama-city, Kanagawa 227, Japan. Received January 14, 1991

A series of 21-desoxy-21-chlorocorticosteroids that contain a functionalized ester group at 17 α has been prepared and examined to separate their systemic activity from topical antiinflammatory activity. Introduction of the functionalized ester group at 17 α was carried out by an acid-catalyzed formation of cyclic ortho esters with 17 α ,21-hydroxyl groups of corticosteroids and subsequent acid-catalyzed hydrolysis. As for the functional group, chloro, methoxy, acetoxy, cyano, cyclopropyl, or alkoxy carbonyl group was introduced at the terminal carbon atom of the 17 α -alkanoate group. The topical antiinflammatory activity and systemic activity of these compounds were examined and found to be significantly dependent on the functionalities in the 17 α -esters. Among these derivatives, a series of 17 α -(alkoxy carbonyl)alkanoates (17 α -OCO(CH₂)_nCOOR) showed an excellent separation of the systemic activity from topical activity. The effects of the number of methylene groups (n) and of the alkyl groups of the ester (R) on either topical or systemic activity of the corticosteroid derivatives were also investigated.

Introduction

Since hydrocortisone was introduced into dermatological use,¹ many structural modifications of the hydrocortisone molecule have been made with the aim at enhancing antiinflammatory potency. Important structural modifications include halogenation,² methylation,³ and introduction of a double bond at C-1 position of the steroidal skeleton.⁴

Also, it is confirmed that esterification of the 17 α -and/or 21-hydroxyl groups⁵ and replacement of the 21-hydroxyl group with a halogen atom⁶ enhance the topical antiinflammatory activity due to improved penetration of

the skin and to increased affinity for the glucocorticoid receptor.⁷

As a result of these modifications, 21-chloro-9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylpregn-1,4-diene-3,20-dione 17 α -propionate (clobetasol propionate, CP) is found to have the strongest topical antiinflammatory activity in clinical use.⁸ On the other hand, CP also shows severe adverse effects such as thymolysis and dermal atrophy.⁹

In the field of glucocorticoids, little success has been achieved in completely separating undesired side effects from topical antiinflammatory activity except for 21-carboxylate⁹ and 17 β -carboxylate¹⁰ derivatives. However, the antiinflammatory activity of neither derivatives is as strong as that of CP. Teutsch et al.¹¹ and Kertesz and

- (1) Sulzberger, M. B.; Witten, V. H. *J. Invest. Derm.* 1953, 19, 101.
- (2) (a) Fried, J.; Sabo, E. F. Synthesis of 17 α -Hydroxycorticosteroids and Its 9 α -Halo Derivatives From 11-Epi-17 α -hydroxycorticosteroids. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2273. (b) Fried, J.; Sabo, E. F. 9 α -Fluoro Derivatives of Cortisone and Hydrocortisone. *Ibid.* 1954, 76, 1455.
- (3) (a) Spero, G. B.; Thompson, J. L.; Magwilein, B. J.; Hazzee, A. R.; Murray, H. C.; Sebek, O. K.; Hogg, J. A. Adrenal Hormones and Related Compounds. 4. 6-Methyl Steroids. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 6213. (b) Arth, G. E.; Fried, J.; Johnston, D. B. R.; Hoff, D. R.; Saret, L. H.; Silber, R. H.; Stoerk, H. C.; Winter, C. A. 16-Methylated Steroids. 2. 16 α -Methyl Analogs of Cortisone, a New Group of Antiinflammatory Steroids. 9 α -Halo Derivatives. *Ibid.* 1955, 77, 5161. (c) Oliveto, E. P.; Rausser, R.; Herzog, H. L.; Hershberg, E. B.; Tolkdorf, S.; Eisler, M.; Perlman, P. L.; Pechet, M. M. 16-Alkylated Corticoids. 3. 16 β -Methyl-9 α -fluoroprednisolone 21-Acetate. *Ibid.* 1955, 77, 5687.
- (4) Herzog, H. L. *Science* 1955, 121, 178.
- (5) McKenzia, A. W.; Atkinson, R. M. *Arch. Derm.* 1954, 69, 741.
- (6) Phillips, G. H. *Mechanism of Topical Corticosteroid Activity*, Glaxo Symposium; Churchill Livingstone: London, 1978.

- (7) Solo, A. J.; Trampoech, K. M.; Sesto, D. W.; Suto, M. J. Relative Affinity of 17 α - and/or 21-Esters and 17 α ,21-Diesters of Cortisol for a Glucocorticoid Receptor from Thymocytes. *J. Med. Chem.* 1983, 25, 747.
- (8) Carruthers, J. A.; August, P. J.; Staughton, R. C. D. Observations on the Systemic Effect of Topical Clobetasol Propionate (Dermovate). *Br. Med. J.* 1975, 4, 203.
- (9) (a) Lee, H. J.; Soliman, M. R. I. Anti-Inflammatory Steroids Without Pituitary-Adrenal Suppression. *Science* 1962, 215, 869. (b) Lee, H. J.; Trotter, R. Antiinflammatory Activity of Two Novel Derivatives of Prednisolone. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1963, 27, 611. (c) Lee, H. J.; Bird, J.; Kim, M. P. Topical Anti-Inflammatory Activity of Esters of Steroid 21-Oic Acids. *Steroids* 1963, 47, 35.
- (10) Phillips, G. H.; Bain, B. M.; English, A. F.; Woolfitt, E. A. Chloromethyl 17 α -acetoxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxopregn-1,4-diene-17 α -carboxylate. German Patent 2,904,614, 1973; *Chem. Abstr.* 1979, 92, 6814g.

0022-2625/91/1634-2468\$02.50/0 © 1991 American Chemical Society

139

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO	Radicación	06-01293
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	3955
	Folios	008

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

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/007819</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>09/07/2004</u>

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

Descripción: Folios 62 a 112 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 113 a 120 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 GB 0316290.6 del 11/07/2003.

2. Objeto de la invención

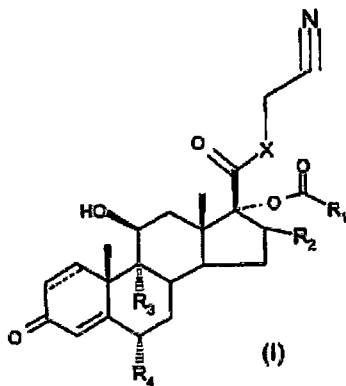
Título: COMPUESTO GLUCOCORTICOIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA.

Objeto de la invención: El objeto de la solicitud consiste en compuestos glucocorticoides agonistas del receptor de glucocorticoide de la serie del androstano, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer nuevos compuestos agonistas del receptor de glucocorticoide de la serie del androstano que sean útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 12, 17 y 18: Compuestos de fórmula (I).



Reivindicaciones 13 a 16: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes.

Reivindicaciones 19 y 20: Un proceso para preparar compuestos de fórmula (II) para obtener compuestos de fórmula (I).

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 239/20, A61K 31/56, A61P 5/44.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se utilizan términos como *arilo*, *arilo sustituido* y *heteroarilo* que son muy generales y no son lo suficientemente concisos.

La reivindicación 15 no es concisa al indicar “*que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo*”.

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 11/07/2003, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 0200679	Organic Compounds	03/01/2002
D2	Artículo*	Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroid 17 alpha-esters containing a functional group	01/08/1991

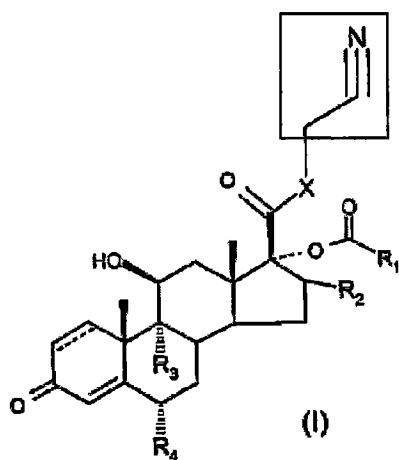
* Journal of Medicinal chemistry, American chemical society, Vol 34, No 8 pág 2468-2473

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

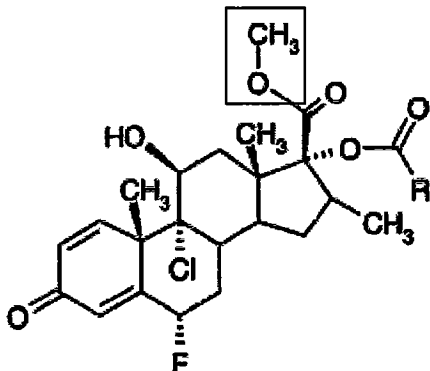
Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reivindica compuestos de fórmula (I).



Donde X = Oxígeno o Azufre
 R_1 = Alquilo C_{1-6} o Cicloalquilo C_{3-8}
 R_2 = Metil
 R_3 y R_4 = Halógeno

El estado de la técnica más cercano es D1, el cual describe compuestos de fórmula:



Donde R = Cicloalquilo C_{3-15}

La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los de D1 es el cianoéster de la posición 17 en lugar del metiléster (recuadro).

La publicación D2 (abstract) describe corticosteroides con actividad antiinflamatoria que contienen un éster funcional en la posición 17 en donde se introducen sustituyentes como cloro, metoxi, acetoxi, ciano, ciclopropil o alcóxicarbonil, por lo tanto se deduce que D2 sugiere la inclusión de un cianoéster en la misma posición que los compuestos de la solicitud.

Los compuestos de la solicitud, al igual que los descritos D1 y D2 tienen propiedades farmacológicas como agonistas del receptor de glucocorticoide y por ende son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, por lo cual el problema técnico planteado ya había sido resuelto por los compuestos divulgados en el estado de la técnica relacionado.

Así las cosas, vemos que las diferencias estructurales de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, están claramente sugeridas en D2 y aún así, no le conceden a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas y los datos presentados en la solicitud no demuestran una mayor efectividad y/o eficacia si se comparan los valores de CI_{50} (en el rango de 0,1 a 1,0 nM).

Debido a que D1 y D2 divulgaban previamente glucocorticoides de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el experto en la materia motivado por sus enseñanzas y aplicando sus conocimientos básicos en el arte, modificaría el metiléster de la posición 17 por el cianoéster sugerido en D2 y lograría obtener de manera obvia los compuestos reivindicados en esta solicitud, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

6. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 02/00679	1 a 20	Nivel Inventivo
D2	Artículo*	1 a 20	Nivel Inventivo

* Journal of Medicinal chemistry, American chemical society, Vol 34, No 8 pág 2468-2473

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
11.3 ABR. 2009

2053
CONCEPTO TECNICO No. 733

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077