



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-1294

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD
ANTI-INFLAMATORIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07J 3/00, A61K 3/56, A61P 5/44

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 16 MAY 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 036294 00000000 Folios: 88
 Fecha (PDI): 2006-01-05 16:27:13
 Trámite : 011 PDI-PATENT 379 FASE NAC 401 PATENTAL
 Dependencia: 0200 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

2006-02-11

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
 Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra.
 Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra.
 Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
 Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE
 Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
 Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BIGGADIKE Keith y NEEDHAM Deborah.
 Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Gran Bretaña.
 Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/007820

Fecha: 09/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/005452 A1

Fecha: 20/01/05

⑥

Título (54)

"COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07J 3/00, A61K 31/56, A61P 5/44

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

11/07/03

(31) Número de Solicitud

0316290.6

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 690

Fecha: 04-01-06

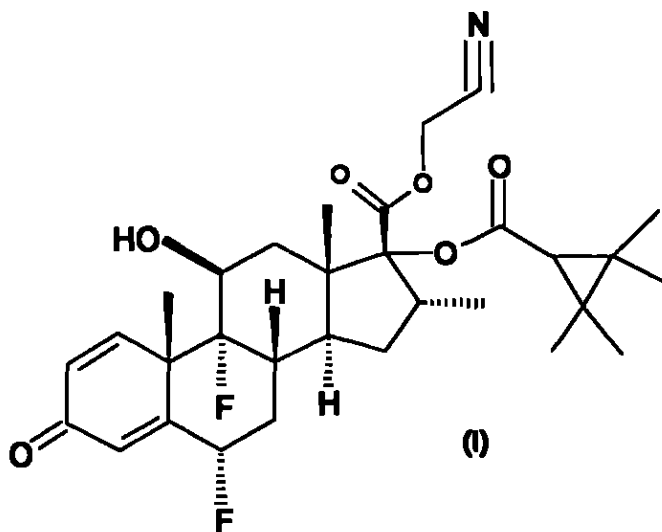
10

ANEX 3

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de las modificaciones a las reivindicaciones. y opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06001294 000600000 Folios: 08
Fecha (Vto): 2006-01-05 16:27:13
Tramite : 011 PCI-PATENTE 379 FAF NOL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 690
FECHA : ENERO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045867	04/01/2006	5,926,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

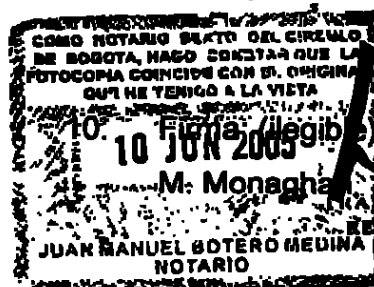
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004.
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
- Sello de la Oficina de Asuntos



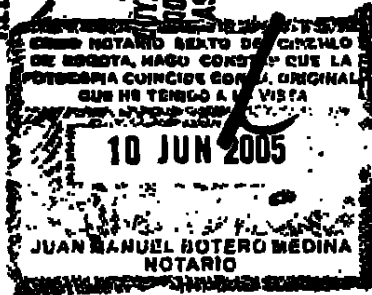
TRANSDUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

Ana Escobar

HA FIRMADO EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

LES

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Exteriores y del Commonwealth

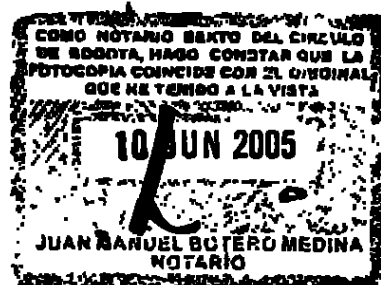
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

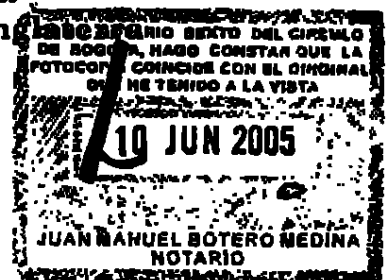
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER
Notario Publico de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

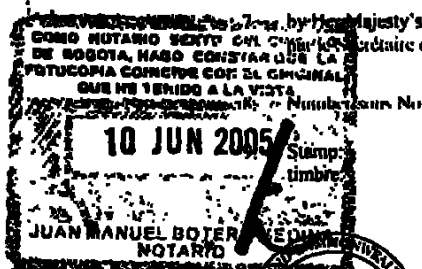
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by: Martin E. Buchner
a été signé par
3. Acting in the capacity of: Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of: The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres

Certified/Attesté
6. the/le 26 August 2004



G499865

10. Signature: Al. Monaghan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
TENIENDO A LA VISTA
10 JUN 2005
JUAN MANUEL ROYERO MEDINA
NOTARIO

Expediente No		06-001294	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ANEXO FINAL

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente JXP-PB60925	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/007820	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 11/07/2003
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como seleccionado por esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como seleccionado por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ninguna de las figuras que serán publicadas con el resumen

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/007820		
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07J3/00 A61K31/56 A61P5/44				
<i>Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI</i>				
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)				
IPC 7 C07J A61K				
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados				
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)				
EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS				
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES				
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.		
A	WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) 3 de Enero de 2002 (2002-01-03) página 9, paragrafos 3,4 reivindicación 1	1-8		
A	GB 1 514 476 A (GLAXO LAB LTD) 14 de Junio de 1978 (1978-06-14) reivindicación 1	1-9		
A	US 3 856 828 A (PHILLIPPS G Y SUS COL) 24 de Diciembre de 1974 (1974-12-24) columna 1, líneas 1-5 reivindicación 1	1-9		
☒ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.				
* Categorías especiales de documentos citados:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes </td> </tr> </table>			'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes			
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 22 de Septiembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 30/09/2004		
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Samsam Bakhtiary, M		

13

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/007820

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	UENO H Y SUS COL. "Síntesis y evaluación de actividades antiinflamatorias de una series de esteres corticosteoride 17.alfa conteniendo un grupo funcional" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, No. 8, 1 de Agosto de 1991 (1991-08-01), páginas 2468 – 2473 , XP002086576 ISSN: 0022 – 2623 resumen página 2470; tabla II compuesto 13i	1-9

17A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2004/007820

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WD 0200679	A	03-01-2002	
	AU	8389101 A	08-01-2002
	BR	0112068 A	01-04-2003
	CA	2412541 A1	03-01-2002
	CN	1439018 T	27-08-2003
	CZ	20024203 A3	16-04-2003
	NO	0200679 A2	03-01-2002
	EP	1299409 A2	09-04-2003
	HU	0300783 A2	28-07-2003
	JP	2004501930 T	22-01-2004
	NO	20026253 A	18-02-2003
	SK	18132002 A3	05-08-2003
	US	2003158163 A1	21-08-2003
	ZA	200300202 A	15-10-2003
GB 1514476	A	14-06-1978	
	AU	8440475 A	03-03-1977
	BE	832889 A1	01-03-1976
	CH	612686 A5	15-08-1979
	DE	2538595 A1	11-03-1976
	DK	389175 A , B,	01-03-1976
	FR	2262899 A1	26-03-1976
	IE	41663 B1	27-02-1980
	JP	51048649 A	26-04-1976
	NL	7510226 A	02-03-1976
	SE	405976 B	15-01-1979
	SE	7509651 A	01-03-1976
	US	4093721 A	06-06-1978
	ZA	7505553 A	29-09-1976
US 3856828	A	24-12-1974	
	GB	1438940 A	09-06-1978
	AU	473714 B2	01-07-1976
	AU	5825273 A	23-01-1975
	BE	802481 A4	18-01-1974
	CA	1034565 A1	11-07-1978
	CH	619968 A5	31-10-1980
	DE	2336633 A1	31-01-1974
	DK	133158 B	29-03-1976
	ES	417012 A2	16-04-1976
	FR	2192840 A2	15-02-1974
	IE	37925 B1	09-11-1977
	IL	42779 A	29-04-1977
	JP	1163743 C	26-08-1983
	JP	49080058 A	02-08-1974
	JP	57050800 B	28-10-1982
	LU	68039 A1	26-09-1973
	NL	7309992 A	22-01-1974
	PH	14795 A	09-12-1981
	SE	396079 B	05-09-1977
	ZA	7304896 A	24-12-1974

PATENT COOPERATION TREATY

5
13

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
Attn. Pritchard, Judith
980 Great West Road, (CN925.1)
Brentford
Middlesex TW8 9GS
UNITED KINGDOM

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)		30/09/2004
Applicant's or agent's file reference JXP-PB60925		Corporate IP Received BRENTFORD FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP2004/007820	30 SEP 2004	International filing date (day/month/year) 09/07/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		
ATTY: <i>XT/BN</i> ADMIN: <i>CS</i> IPM: N/A ON UPDATED ON: <i>26/9/04</i> ATTY CHECKED/FILE <i>CR</i>		

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Office.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 6818 Patentkanal NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-3018	Authorized officer Stefan Brell
--	------------------------------------

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

16

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 18. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 18 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 18, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 18(1)" (see below, under "Statement under Article 18(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 20, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 18(1)" (Rule 42.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 18(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 18(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JXP-PB60925	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/007820	International filing date (day/month/year) 09/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/07/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SPECIFIC GLUCOCORTICOSTEROID COMPOUND HAVING ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07J3/00 A61K31/56 A61P5/44		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07J A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) 3 January 2002 (2002-01-03) page 9, paragraphs 3,4 claim 1	1-8
A	GB 1 514 476 A (GLAXO LAB LTD) 14 June 1978 (1978-06-14) claim 1	1-9
A	US 3 856 828 A (PHILLIPPS G ET AL) 24 December 1974 (1974-12-24) column 1, lines 1-5 claim 1	1-9
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 September 2004		Date of mailing of the international search report 30/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6818 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007820

18

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	UENO H ET AL: "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroid 17.alpha.-esters containing a functional group" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623 abstract page 2470; table II compound 131	1-9

2

Form PCTABSTRACT (continuation of second sheet) (January 2004)

page 2 of 2

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007820

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0200679	A	03-01-2002	AU 8389101 A	08-01-2002
			BR 0112068 A	01-04-2003
			CA 2412541 A1	03-01-2002
			CN 1439018 T	27-08-2003
			CZ 20024203 A3	16-04-2003
			WO 0200679 A2	03-01-2002
			EP 1299409 A2	09-04-2003
			HU 0300783 A2	28-07-2003
			JP 2004501930 T	22-01-2004
			NO 20026253 A	18-02-2003
			SK 18132002 A3	05-08-2003
			US 2003158163 A1	21-08-2003
			ZA 200300202 A	15-10-2003
GB 1514476	A	14-06-1978	AU 8440475 A	03-03-1977
			BE 832889 A1	01-03-1976
			CH 612686 A5	15-08-1979
			DE 2538595 A1	11-03-1976
			DK 389175 A ,B,	01-03-1976
			FR 2282899 A1	26-03-1976
			IE 41663 B1	27-02-1980
			JP 51048649 A	26-04-1976
			NL 7510226 A	02-03-1976
			SE 405976 B	15-01-1979
			SE 7509651 A	01-03-1976
			US 4093721 A	06-06-1978
			ZA 7505553 A	29-09-1976
US 3856828	A	24-12-1974	GB 1438940 A	09-06-1976
			AU 473714 B2	01-07-1976
			AU 5825273 A	23-01-1975
			BE 802481 A4	18-01-1974
			CA 1034565 A1	11-07-1978
			CH 619968 A5	31-10-1980
			DE 2336633 A1	31-01-1974
			DK 133158 B	29-03-1976
			ES 417012 A2	16-04-1976
			FR 2192840 A2	15-02-1974
			IE 37925 B1	09-11-1977
			IL 42779 A	29-04-1977
			JP 1163743 C	26-08-1983
			JP 49080058 A	02-08-1974
			JP 57050800 B	28-10-1982
			LU 68039 A1	26-09-1973
			NL 7309992 A	22-01-1974
			PH 14795 A	09-12-1981
			SE 396079 B	05-09-1977
			ZA 7304896 A	24-12-1974

19

22

20

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

20 de Enero de 2005 (20.01.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2005/005452 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07J 3/00,
A61K 31/56, A61P 5/44

(74) Agente: PRITCHARD, Judith; GlaxoSmithKline, Corporate
Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road,
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2004/007820

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Julio de 2004
(09.07.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

0316290.6 11 de Julio de 2003 (11.07.2003) GB

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED
[GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para
cada clase de la protección nacional disponible): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): BIGGADIKE, Keith [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). NEEDHAM, Deborah
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB).

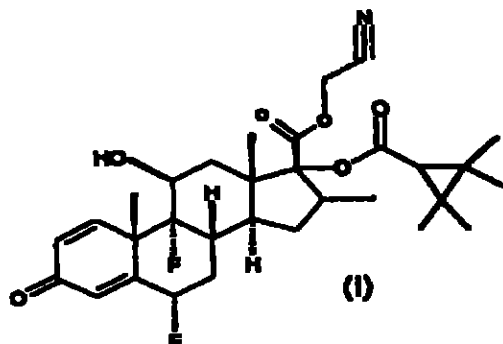
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-
INFLAMATORIA"

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I): o un solvato
fisiológicamente aceptable del mismo.



213

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



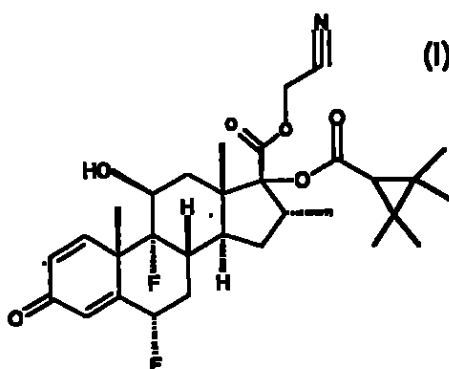
(43) International Publication Date
20 January 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/005452 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07J 3/00, A61K 31/56, A61P 5/44
- (21) International Application Number: PCT/RP2004/007820
- (22) International Filing Date: 9 July 2004 (09.07.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0316290.6 11 July 2003 (11.07.2003) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): BIGGADIKE, Keith (GB/GB); GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage/Hertfordshire SG1 2NY (GB). NEEDHAM, Deborah (GB/GB); GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage/Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (74) Agent: PRITCHARD, Judith; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, 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, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search 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: SPECIFIC GLUCOCORTICOSTEROID COMPOUND HAVING ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY



(57) Abstract: A compound of formula (I); or a physiologically acceptable solvate thereof.

WO 2005/005452 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

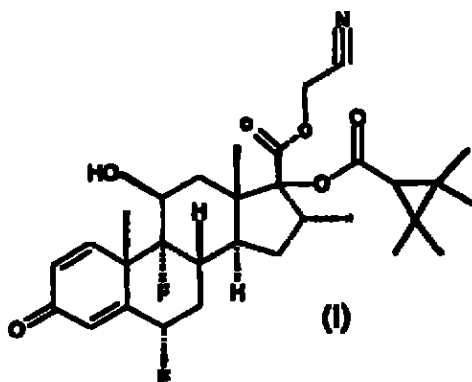
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10



o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria o humana.

3. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo conjuntamente, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

5. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente

aceptable del mismo, y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende además otro agente terapéuticamente activo.

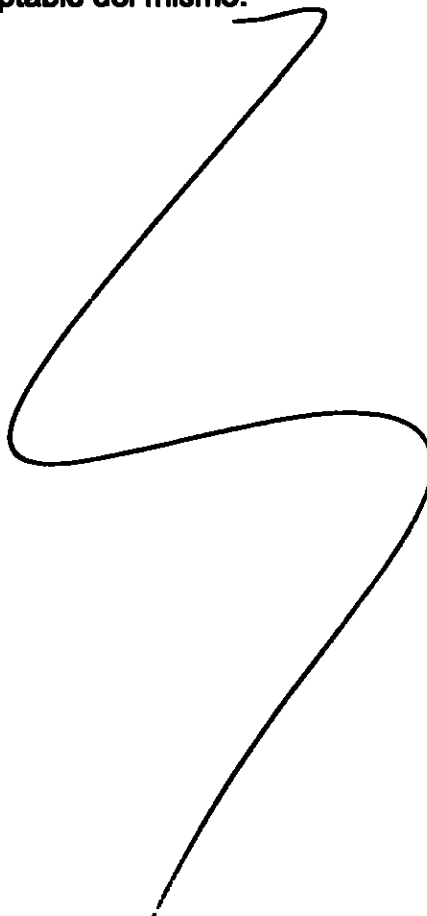
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

8. Un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica, comprendiendo el procedimiento la administración a dicho sujeto humano o animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

15

20

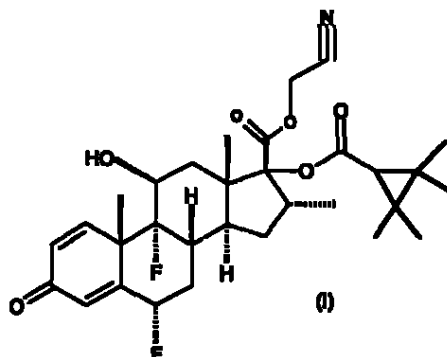
25



75

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5

or a physiologically acceptable solvate thereof.

2. A compound of formula (I) as defined in claim 1 or a physiologically acceptable solvate thereof for use in veterinary or human medicine.

10

3. Use of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a physiologically acceptable solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory and/or allergic conditions.

15

4. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a physiologically acceptable solvate thereof together, if desirable, in admixture with one or more physiologically acceptable diluents or carriers.

20

5. A pharmaceutical aerosol formulation comprising a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a physiologically acceptable solvate thereof, and a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluoro carbon as propellant, optionally in combination with a surfactant and/or a cosolvent.

25

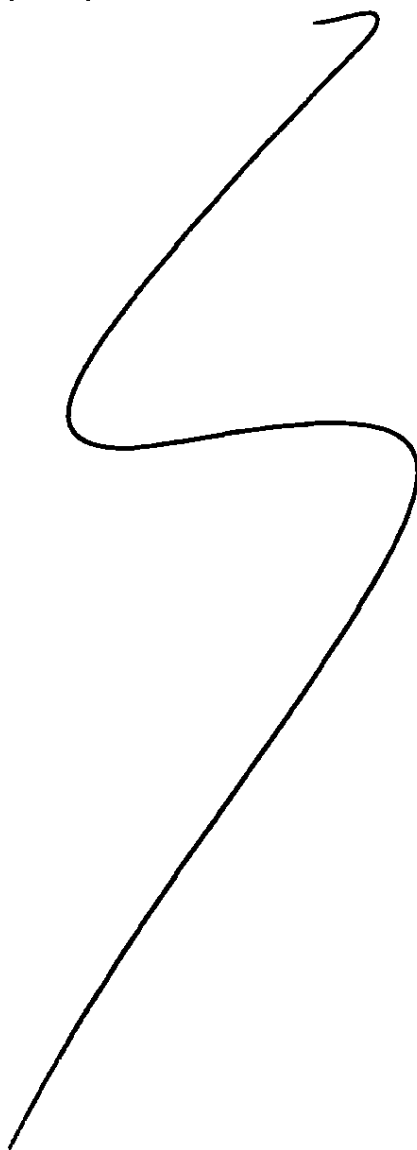
6. A pharmaceutical composition according to claim 5 which further comprises another therapeutically active agent.

7. A pharmaceutical composition according to claim 6 in which said another therapeutically active agent is a β_2 -adrenoreceptor agonist.

30

22

8. A method for the treatment of a human or animal subject with an anti-inflammatory and/or allergic condition, which method comprises administering to said human or animal subject an effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1 or a physiologically acceptable solvate thereof.
- 5



TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PCT

ver forma PCT/ISA/220

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de envío por correo
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)

Registro de referencia del solicitante o
agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)

Fecha de prioridad (día/mes/año)

PCT/EP2004/007820

09.07.2004

11.07.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07J3/00, A61K31/56, A61P5/44

Solicitante

GLAXO GROUP LIMITED

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases del Reporte
- ☒ Casilla No. II Prioridad
- ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☒ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de ISA:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel. No. +49-89 2399 0 Tx. 523656 epmu d
Fax No. +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado

Samsam Bakhtiary, M

Teléfono No. +49 89 2399-8556

Forma (PCT/ISA/237 (portada) (Enero de 2004)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/ suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

24
Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007820

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 8

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 8 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|-----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)

St: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (15)

St: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)

St Reivindicaciones 1-8

No: Reivindicaciones 9

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido anotados:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones con respecto a la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Item III

No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La reivindicación 8 está relacionada con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERTWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) Enero 3 de 2002 (2002-01-03)
- D2: GB-A-1 514 476 (GLAXO LAB LTD) Junio 14, 1978 (1978-06-14)
- D3: US-A-3 856 828 (PHILLIPS G ET AL) Diciembre 24 de 1974 (1974-12-24)
- D4: UENO H ET AL: "Síntesis y evaluación de actividades antiinflamatorias de una series de esteres corticosteoride 17.alfa conteniendo un grupo funcional" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 1, Agosto 1 de 1991 (1991-08-01), páginas 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623

2 Novedad

El objeto reivindicado se relaciona con un compuesto esteroide específico. Ninguno de los documentos del reporte de búsqueda revela tal compuesto.

El objeto reivindicado puede ser considerado como novedoso.

3. Nivel Inventivo

El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela (cf. Ejemplos 14, 24 y reivindicación 1) un esteroide del cual el objeto de la reivindicación 1 difiere (al menos una característica) en ciano-éster en la posición 17 del sistema de anillo

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007820

En lugar del metil-éster. Además de esto, otras características estructurales son diferentes (en total 3 características técnicas diferentes).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede, por lo tanto considerarse como que provee un esteroide nuevo útil como anti-inflamatorio.

Ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda solo o combinado habría conducido al experto a este esteroide específico como se reivindicó, y predecir que tal compuesto aún ejercería actividades anti-inflamatorias.

El objeto reivindicado puede ser considerado como inventivo.

Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en los documentos D1-D4 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí.

Aunque estos documentos están citados como categoría A en el reporte de búsqueda, deben ser mencionados en la descripción porque no se ha citado ninguna otra técnica previa.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1) Para la evaluación de la presente reivindicación 8 sobre la pregunta si es aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

PATENT COOPERATION TREATY

34

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: see form PCT/ISA/220		PCT WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below		
International application No. PCT/EP2004/007820	International filing date (day/month/year) 09.07.2004	Priority date (day/month/year) 11.07.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07J3/00, A61K31/56, A61P5/44		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485	Authorized Officer Samsam Bakhtary, M Telephone No. +49 89 2369-8558 
--	---

37

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/007820

35

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

38

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/007820

36

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2004/007820

37

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 8 only regarding industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

40

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8
	No: Claims	9

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

39

Re item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 8 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) 3 January 2002 (2002-01-03)
- D2: GB-A-1 514 476 (GLAXO LAB LTD) 14 June 1978 (1978-06-14)
- D3: US-A-3 856 828 (PHILLIPPS G ET AL) 24 December 1974 (1974-12-24)
- D4: UENO H ET AL: "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroid 17.alpha.-esters containing a functional group" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623

2. Novelty

The claimed subject matter is concerned with one specific steroid compound.
None of the documents of the search report disclose such compound.
The claimed subject matter can be considered as novel.

3. Inventive step

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. examples 14,24 and claim 1) a steroid from which the subject-matter of claim 1 differs (at least one feature) in that cyano-ester on position 17 of ring system

42

40

instead of methyl-ester. Beside this, other structural features are different (in total 3 different technical feature).

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide a novel steroid useful as anti-inflammatory.

None of the documents cited in the search report neither alone or combined together would have led the skilled person to this specific steroid as claimed and foresee that such compound would still exert anti-inflammatory activities.

The claimed subject matter can be considered as inventive.

Re Item VII

Certain defects in the International application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D4 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Even though these documents are cited as A category in the search report, they should be mentioned in the description because no other prior art have been cited.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

For the assessment of the present claim 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

43

Registro de referencia del solicitante o agente JXP/PB60925	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/007820	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07J3/00, A61K31/56, A61P5/44		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ _ _ _ _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _ _ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																	
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>		☒ Casilla No. I	Bases del reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del reporte																
☐ Casilla No. II	Prioridad																
☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																
☒ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																
☒ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																
Fecha de presentación de la demanda 23.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 30.06.2005																
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Teléfono No. +49 89 2399 - 8556 Samsam Bairthiary, M.																

42

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-19 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-9 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

45

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 8

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 8 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	1-9
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	1-9
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-8
	No: Reivindicaciones	9

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VII Algunos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido anotados:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o acerca de las preguntas cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Ítem III

No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La reivindicación 8 está relacionada con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/00679 A (NOVARTIS ERFIND VERTWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) Enero 3 de 2002 (2002-01-03)
- D2: GB-A-1 514 476 (GLAXO LAB LTD) Junio 14, 1978 (1978-06-14)
- D3: US-A-3 856 828 (PHILLIPS G ET AL) Diciembre 24 de 1974 (1974-12-24)
- D4: UENO H ET AL: "Síntesis y evaluación de actividades antiinflamatorias de una serie de esteroides corticosteroide 17.alfa conteniendo un grupo funcional" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 1, Agosto 1 de 1991 (1991-08-01), páginas 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623

2 Novedad

El objeto reivindicado se relaciona con un compuesto esteroide específico. Ninguno de los documentos del reporte de búsqueda revela tal compuesto.

El objeto reivindicado puede ser considerado como novedoso.

3. Nivel Inventivo

El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela (cf. Ejemplos 14, 24 y reivindicación 1) un esteroide del cual el objeto de la reivindicación 1 difiere (al menos una característica) en ciano-éster en la posición 17 del sistema de anillo

en lugar del metil-éster. Además de esto, otras características estructurales son diferentes (en total 3 características técnicas diferentes).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede, por lo tanto considerarse como que provee un esteroide nuevo útil como anti-inflamatorio.

Ninguno de los documentos citados en el reporte de búsqueda solo o combinado habría conducido al experto a este esteroide específico como se reivindicó, y predecir que tal compuesto aún ejercería actividades anti-inflamatorias.

El objeto reivindicado puede ser considerado como inventivo.

Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en los documentos D1-D4 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí.

Aunque estos documentos están citados como categoría A en el reporte de búsqueda, deben ser mencionados en la descripción porque no se ha citado ninguna otra técnica previa.

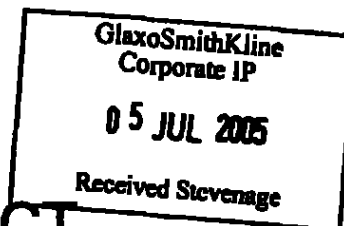
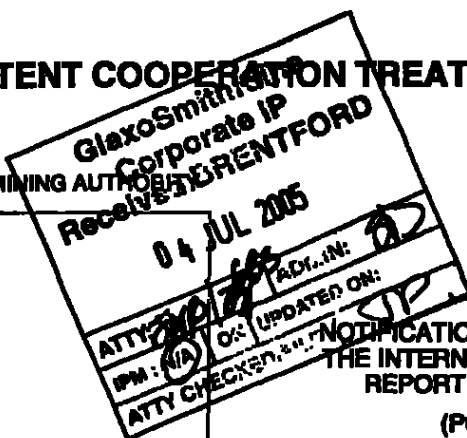
Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1) Para la evaluación de la presente reivindicación 8 sobre la pregunta si es aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

PRITCHARD, Judith
GlaxoSmithKline (CN825.1)
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 30.06.2005

Applicant's or agent's file reference
JXP/PB60925

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2004/007820

International filing date (day/month/year)
09.07.2004

Priority date (day/month/year)
11.07.2003

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523458 epmu d
Fax +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Hebert, W
Tel. +49 89 2369-2152



51
47

80

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JXP/PB80925	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA/16	
International application No. PCT/EP2004/007820	International filing date (day/month/year) 09.07.2004	Priority date (day/month/year) 11.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07J300, A61K3156, A61P544		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 23.12.2004	Date of completion of this report 30.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80226 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2369-8556 Samsam Bahetiary, H.	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/007820

49

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

58

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/007820

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 8 only regarding industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

51

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/007820

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8
	No: Claims	9

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

SA

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/007820

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 8 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/00879 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); C) 3 January 2002 (2002-01-03)
- D2: GB-A-1 514 476 (GLAXO LAB LTD) 14 June 1978 (1978-06-14)
- D3: US-A-3 856 828 (PHILLIPPS G ET AL) 24 December 1974 (1974-12-24)
- D4: UENO H ET AL: "Synthesis and evaluation of antinflammatory activities of a series of corticosteroid 17.alpha.-esters containing a functional group" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 2468-2473, XP002086576 ISSN: 0022-2623

2. Novelty

The claimed subject matter is concerned with one specific steroid compound. None of the documents of the search report disclose such compound. The claimed subject matter can be considered as novel.

3. Inventive step

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses (cf. examples 14,24 and claim 1) a steroid from which the subject-matter of claim 1 differs (at least one feature) in that cyano-ester on position 17 of ring system

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/007820

instead of methyl-ester. Beside this, other structural features are different (in total 3 different technical feature).

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide a novel steroid useful as anti-inflammatory.

None of the documents cited in the search report neither alone or combined together would have led the skilled person to this specific steroid as claimed and foresee that such compound would still exert anti-inflammatory activities.
The claimed subject matter can be considered as inventive.

Re Item VII

Certain defects in the International application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D4 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Even though these documents are cited as A category in the search report, they should be mentioned in the description because no other prior art have been cited.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

For the assessment of the present claim 8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as Industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

SS

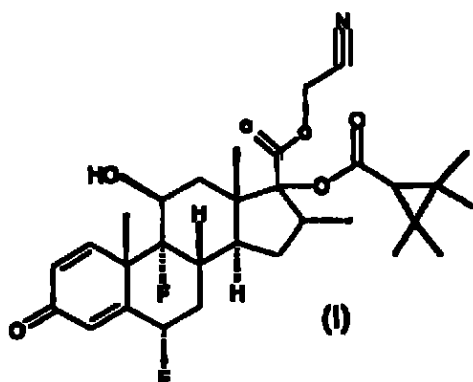
**COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE
ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Un compuesto de fórmula (I):

10



15 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

20

25

SB

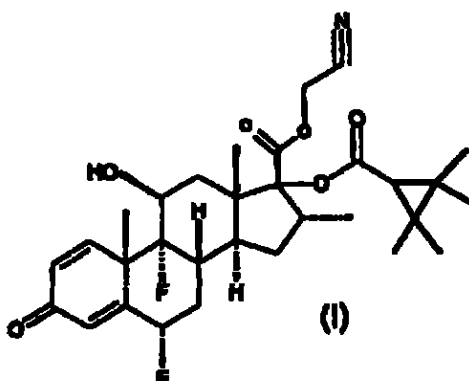
**COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-
INFLAMATORIA**

La presente invención se refiere a un compuesto que es un agonista del receptor glucocorticoide de la serie androstano. La presente invención se
5 refiere también a formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto y a los usos terapéuticos de las mismas, particularmente para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Se conocen glucocorticoesteroides que tienen propiedades anti-inflamatorias y se usan ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades
10 inflamatorios tales como asma y rinitis. Sin embargo, los inventores han identificado un nuevo glucocorticoesteroide.

De esta forma, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

15



20 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

Entre los ejemplos de solvatos se incluyen los hidratos.

En lo sucesivo en la presente memoria las referencias al compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto el compuesto de fórmula (I) como los solvatos del mismo.

25 Se apreciará que la invención incluye dentro de su alcance todos los

estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la estereoquímica absoluta será como se muestra en la representación del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) se nombra:

5 | Éster cianometílico del ácido 6,9 -difluoro-11 β -hidroxi-16 -metil-3-oxo-17 -
(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico.

El compuesto de fórmula (I) tiene efectos anti-inflamatorios o anti-alérgicos potencialmente beneficiosos, particularmente tras la administración tópica, demostrado por, por ejemplo, su capacidad de unión al receptor glucocorticoide
10 y de provocar una respuesta mediante ese receptor. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) es potencialmente útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

Entre los ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención puede tener utilidad se incluyen enfermedades de la piel tales como
15 eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alergenos), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis; afecciones
20 inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades auto-inmunes tales como artritis reumatoide.

El compuesto de la invención puede tener también uso en el tratamiento de la conjuntiva y de conjuntivitis.

Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia en la presente memoria
25 a tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones

establecidas.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de fórmula (I) puede ser útil en la medicina humana o veterinaria, en particular como un agente anti-inflamatorio y anti-alérgico.

- 5 Se proporciona, de esta forma, como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un
10 compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

- En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o
15 alérgica, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho sujeto humano o animal de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

- El compuesto de acuerdo con la invención puede formularse para la administración de cualquier manera conveniente, y por lo tanto la invención
20 incluye también dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo conjuntamente, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

- Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de dichas
25 composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

El compuesto de acuerdo con la invención, puede formularse, por ejemplo, para la administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal, especialmente administración local.

La administración local tal y como se usa en la presente memoria, incluye la
5 administración por insuflación y por inhalación. Entre los ejemplos de los diversos tipos de preparación para administración local se incluyen ungüentos, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para la liberación mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o
10 cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo gotas para ojos o nariz), soluciones / suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y comprimidos para mascar o succionar o gránulos (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones de microencapsulación o liposoma.

Se pueden formular, por ejemplo, ungüentos, cremas y geles con una base
15 acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Dichas bases pueden de esta forma, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Entre los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de
20 acuerdo con la naturaleza de la base se incluyen parafina suave, estearato de aluminio, alcohol cetosteárflico, polietilenglicoles, grasa de lana (lanolina), cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Se pueden formular lociones con una base acuosa u oleosa y en general
25 contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes,

agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Pueden formarse polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que comprenden también uno o más agentes de dispersión, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

Pueden formularse por ejemplo composiciones de pulverización en forma de soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados a partir de envases a presión, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico o lecitina, y codisolventes, por ejemplo etanol.

De forma ventajosa, las formulaciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes de tamponación adecuados.

Pueden formularse cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, de por ejemplo gelatina, que contienen una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-

10 mg del compuesto de fórmula (I). De forma alternativa, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación a preparar pero generalmente estará en el intervalo entre 0,001 a 10% en peso. Sin embargo, generalmente, para la mayor parte de los tipos de preparaciones la proporción usada de forma ventajosa estará en el intervalo entre 0,005 a 1% y preferiblemente entre 0,01 a 0,5%. Sin embargo, la proporción usada en los polvos para inhalación o insuflación estará en el intervalo entre 0,1 a 5%.

10 Las formulaciones de aerosol se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga 20 µg-2000 µg, preferiblemente aproximadamente 20 µg-500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis
15 diaria total con un aerosol estará en el intervalo 100 µg-10 mg, preferiblemente 200 µg-2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida administrada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble de aquellas con formulaciones de aerosol.

Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más
20 aplicaciones al día al área afectada; pueden usarse de forma ventajosa apósitos oclusivos sobre áreas de la piel. Puede conseguirse una administración continua o prolongada mediante un sistema de depósito adhesivo.

Para administración interna los compuestos de acuerdo con la invención
25 pueden formularse, por ejemplo, de una manera convencional para

administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes
5 de suspensión, agentes emulsionantes, conservantes, sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o agentes edulcorantes según sea apropiado. Tal y como se describe más adelante se prefieren, sin embargo, las formas de dosificación unitaria.

Las formas de preparación preferidas para la administración interna son las
10 formas de dosificación unitaria en concreto comprimidos y cápsulas. Dichas formas de dosificación unitaria contienen de 0,1 mg a 20 mg, preferiblemente de 2,5 a 10 mg de los compuestos de la invención.

El compuesto de acuerdo con la invención puede en general proporcionarse mediante administración interna en casos en los que está indicada una terapia
15 sistémica adreno-cortical.

En términos generales, las preparaciones para administración interna pueden contener de 0,05 a un 10% del Ingrediente activo dependiendo del tipo de preparación implicada. La dosis diaria puede variar de 0,1 mg a 60 mg, por ejemplo 5-30 mg, dependiendo de la afección que se está tratando, y la
20 duración del tratamiento deseado.

Pueden ser ventajosas las formulaciones de liberación lenta o formulaciones de recubrimiento entérico, particularmente para el tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención
25 pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos

distintos, seleccionado(s) por ejemplo de entre los agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas del receptor β_2 -adrenérgico, agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivíricos), o antihistaminas. La invención proporciona, de esta forma, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos, por ejemplo seleccionado(s) a partir de un agente anti-inflamatorio (por ejemplo otro corticoesteroide o un AINE (fármaco anti-inflamatorio no esteroideo)), un agente anticolinérgico, un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, un agente anti-infeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antivírico), o una antihistamina. Se prefieren las combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, y/o un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

Resultará evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, ese(esos) ingrediente(s) terapéutico(s) distinto(s) puede(n) usarse en la forma de sales (por ejemplo en forma de sales de metales alcalinos o sales de amina o en forma de sales de adición de ácidos), o profármacos, o en forma de ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo solubilidad) del ingrediente terapéutico. Resultará evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden

CF

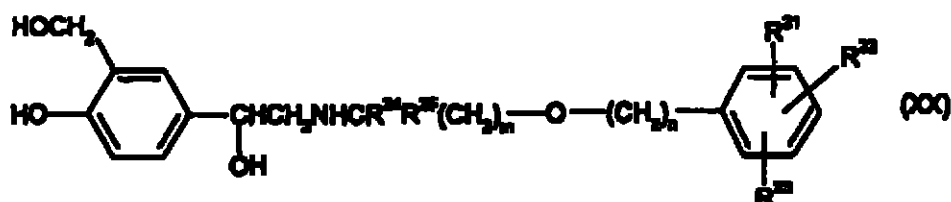
usarse en forma ópticamente pura.

Se prefiere particularmente una combinación que comprende el compuesto de la invención junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

Entre los ejemplos de agonistas del receptor β_2 -adrenérgico se incluyen salmeterol (por ejemplo en forma de racemato o como un enantiómero individual tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada, especialmente aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas tales como salmeterol o formoterol.

Entre los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada preferidos se incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/037807, WO 04/037773, WO 04/037768, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 01/42193 y WO 03/042160.

Entre los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada especialmente preferidos se incluyen los compuestos de fórmula (XX):



o una sal o solvato de los mismos, en la que:

m es un número entero entre 2 y 8;

n es un número entero entre 3 y 11,

con la condición de que $m + n$ es de 5 a 19,

R^{21} es $-XSO_2NR^{26}R^{27}$ donde X es $-(CH_2)_p-$ o alquenileno C_{2-6} ;

R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,
5 cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)NR^{28}R^{29}$, fenilo y fenil(alquil C_{1-4})-,

o R^{26} y R^{27} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6

o 7 miembros que contiene nitrógeno, y R^{26} y R^{27} están cada uno

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo,

alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con hidroxilo, -

10 CO_2R^{26} , $-SO_2NR^{28}R^{29}$, $-CONR^{28}R^{29}$, $-NR^{28}C(O)R^{29}$, o un anillo heterocíclico de
5, 6 o 7 miembros;

R^{28} y R^{29} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,

cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y fenil(alquil C_{1-4})-; y

p es un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 0 y 4;

15 R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} , halo, fenilo, y haloalquilo C_{1-6} ; y

R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} con

la condición de que el número total de átomos de carbono en R^{24} y R^{25} no sea
mayor de 4.

20 Los agonistas de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada especialmente
preferidos son:

3-(4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)bencenosulfonamida;

3-(3-[[7-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

25 hidroximetil)fenil]etil)amino)heptil]oxi)propil)bencenosulfonamida;

4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol;

4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol;

- 5 N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]foramida, y
N-2-{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina.

- Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticoesteroides. Los
10 corticoesteroides adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención son aquellos corticoesteroides orales e inhalados y sus profármacos que presentan actividad anti-inflamatoria. Entre los ejemplos se incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, fluticasona propionato, éster S-fluorometílico del ácido 6,9 -difluoro-11 β -hidroxi-16 -
15 metil-17 -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, éster S-fluorometílico del ácido 6,9 -difluoro-17 -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, éster S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-ilico) del ácido 6,9 -difluoro-11 β -hidroxi-16 -metil-3-oxo-17 -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -
20 carbotioico, ésteres beclometasona (por ej. el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres mometasona (por ej. el éster furoato), triamcinolona acetónida, rofleponida, ciclesonida (16,17-[[[(R)-ciclohexilmetilen]bis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona),
butixocort propionato, RPR-106541, y ST-126. Entre los corticoesteroides
25 preferidos se incluyen fluticasona propionato, éster S-fluorometílico del ácido

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

5 6,9 -difluoro-17 -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

Entre los compuestos no esteroideos que presentan actividad agonista glucocorticoide y pueden poseer selectividad por la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación se incluyen

10 aquellos cubiertos en las siguientes patentes: WO 03/082827, WO 01/10143, WO 98/54159, WO 04/005229, WO 04/009016, WO 04/009017, WO 04/018429, WO 03/104195, WO 03/082787, WO 03/082280, WO 03/059899, WO 03/101932, WO 02/02565, WO 01/16128, WO 00/66590, WO 03/086294, WO 04/026248, WO 03/061651, WO 03/08277.

15 Entre los agentes anti-inflamatorios adecuados se incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).

Entre los AINE adecuados se incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sodio, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno,

20 inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquina (por ejemplo antagonistas de quimioquina, tales como un antagonista CCR3) o inhibidores de la síntesis de

25 citoquina, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Otros agonistas del receptor β_2 -

adrenérgico adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo en forma del sulfato o de la base libre), formoterol (por ejemplo en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina o sales de los mismos. En un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible) se
5 prefiere la administración oral. Entre los inhibidores iNOS adecuados se incluyen aquellos descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Entre los inhibidores CCR3 adecuados se incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.

Es de particular interés el uso del compuesto de fórmula (I) en combinación
10 con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que es conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son sólo inhibidores de PDE4, y no compuestos que
15 inhiben otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

Los compuestos de interés incluyen ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. También se incluye, el
20 ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (conocido también como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de EE.UU. 5.552.438 expedida el 3 de Septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe se
25 incorporan en esta memoria descriptiva en su totalidad como referencia.

AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15 EFMC Int Symp Med Chem (Septiembre 6-10, Edimburgo) 1998, Abst. P 98; referencia CAS nº 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina nominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina
5 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Septiembre 19-23, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (referencia CAS nº 162401-32-3) y una ftalazinona
10 (WO 99/47505, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que ha sido
preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofillina en proceso de
15 desarrollo a cargo de Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162), y T2585.

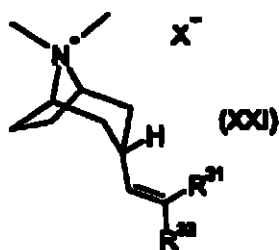
Otros compuestos de interés se describen en la solicitud de patente internacional publicada WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd.),
20 PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd.) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd.).

Agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas
25 duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃ o pan-antagonistas de los receptores

M₁/M₂/M₃. Entre los compuestos ejemplares para la administración mediante inhalación se incluyen ipratropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre de Atrovent), oxitropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre de Spiriva). Son también de interés revatropato (por ejemplo en forma del bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se describe en el documento WO 01/04118. Entre los compuestos ejemplares para administración oral se incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato vendido con el nombre de Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5 vendido con el nombre de Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre de Detrol), otilonio (por ejemplo en forma del bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre de Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato conocido también como YM-905 y vendido con el nombre de Vesicare).

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXI), que se describen en la solicitud de patente de EE.UU. 60/487981:

20



25 en la que la orientación preferida de la cadena alquilica unida al anillo de

tropano es endo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan, independientemente, entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que presentan preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que presentan
 5 de 5 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquil-alquilo que presentan de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no presenta más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no presenta más de 4 átomos de carbono;

X^- representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X^- puede
 10 ser, pero no está limitado a, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato, y tolueno sulfonato,

incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tienileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

15 bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

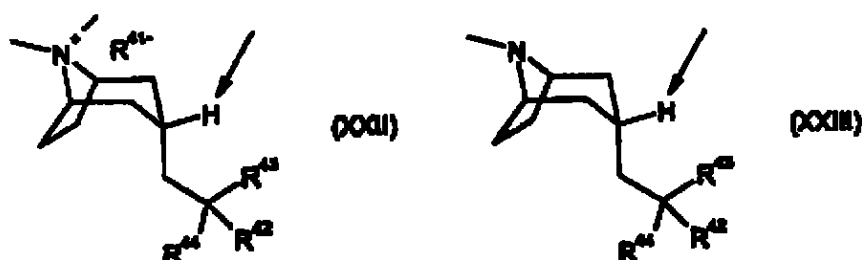
4-metilbencenosulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-
 20 azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos adecuados incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se describen en la solicitud de patente de EE.UU.

25 60/511009:



en las que:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

R⁴¹ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R⁴¹

10 puede ser, pero no está limitado a, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato;

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que presentan preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que
15 presentan de 5 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquil-alquilo (que presentan de 6 a 10 átomos de carbono), grupos heterocicloalquilo (que presentan de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, grupos

20 heterocicloalquil-alquilo (que presentan de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como el heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, y

R⁴⁴ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆) heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆) arilo, alquil (C₁-C₆) heteroarilo, -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -
25 CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -

$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{48})\text{CO}(\text{R}^{48})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{48})\text{SO}_2(\text{R}^{48})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{48})\text{CO}_2(\text{R}^{45})$,
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{48})\text{CONH}(\text{R}^{47})$;

R^{45} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)
 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) arilo,
 5 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) heteroarilo;

R^{46} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$),
 heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)
 heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), arilo, heteroarilo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) arilo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)
 heteroarilo;

10 R^{47} y R^{48} se seleccionan, independientemente, entre el grupo constituido por H,
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)
 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)
 arilo, y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) heteroarilo,

incluyendo, por ejemplo:

15 Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-diflofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-
 azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionitrilo;

(Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;

20 Ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropiónico;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 bicyclo[3.2.1]octano;

Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 bicyclo[3.2.1]octano;

25 3-((Endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropan-1-ol;

N-Bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;
 Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;

1-Bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;

5 1-Etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]acetamida;

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]benzamida;

3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-ditiofen-2-ilpropionitrilo;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-

10 biciclo[3.2.1]octano;

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-

difenilpropil]bencenosulfonamida;

[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]urea;

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-

15 difenilpropil]metanosulfonamida; y/o

Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)amino]propil}-8,8-dimetil-8-
 azonia-biciclo[3.2.1]octano.

Entre los compuestos más preferidos útiles en la presente invención se
 incluyen:

20 Yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 biciclo[3.2.1]octano;

Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-
 25 biciclo[3.2.1]octano;

Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o

- 5 Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)amino]propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

Las antihistaminas (también referidas como antagonistas del receptor H1) adecuadas incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y son seguros para el uso humano.

- 10 Los antagonistas de primera generación, incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas, y alquilaminas, por ejemplo difenilhidramina, pirilamina, clemastina, clorofeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina y cetirizina.

- 15 Entre los ejemplos de anti-histaminas preferidas se incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables

- 20 junto con un inhibidor de PDE4.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

- 25 La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una

combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con un anticolinérgico.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una
5 combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con una anti-histamina.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o
10 derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptables
15 junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal y como se define anteriormente junto con un diluyente o
20 vehículo farmacéuticamente aceptables representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente los compuestos individuales de dichas
25 combinaciones pueden administrarse simultáneamente en una combinación

farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Pueden ser útiles como intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I) o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos solvatos del compuesto de fórmula (I) que no son fisiológicamente aceptables.

El compuesto de fórmula (I) o solvatos del mismo demuestran actividad agonista en el receptor glucocorticoide.

El compuesto de fórmula (I) o solvatos del mismo pueden demostrar buenas propiedades anti-inflamatorias, con comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible. Puede presentar un perfil de efectos secundarios atractivo, demostrado, por ejemplo, mediante una selectividad aumentada por el receptor glucocorticoide sobre el receptor de progesterona y una selectividad aumentada por la transrepresión sobre la transactivación mediadas por el receptor glucocorticoide y es probable que sea compatible con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

EJEMPLOS

General

La purificación cromatográfica se realizó usando cartuchos de gel de sílice Bond Elut compactados previamente disponibles en el mercado en Varian o mediante cromatografía ultrarrápida sobre columnas de sílice Biotage compactadas previamente. Estos cartuchos se acondicionaron previamente con diclorometano antes de usarlos. La EMCL se realizó sobre una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de DI) eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y HCO₂H al 0,05% y

agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos B al 0%, 0,7-4,2 minutos B al 100%, 4,2-5,3 minutos B al 0%, 5,3-5,5 minutos B al 0% a un caudal de 3 ml/min. El espectro de masas se registró en un espectrómetro Fisons VG Platform usando un modo de electropulverización positivo y negativo (EP+ivo y EP-ivo). Los espectros de ^1H -RMN se obtuvieron en CDCl_3 en un espectrómetro Bruker DPX 400 funcionando a 400,13 MHz y 9,4 teslas usando como patrón interno la señal del disolvente protonado residual a 7,25 ppm.

Intermedios

10 Intermedio 1: Cloruro de 2,3-dimetil-1-[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]-1H-3-imidazolio

Se añadió cloruro de oxalilo (360 ml, 4,1 moles) durante 65 minutos a una solución agitada del ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico (600 g, 4,2 moles) en diclorometano (3,6 l) a 34°C. Posteriormente la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió a 5°C. Se añadió una solución de 1,2-dimetilimidazol (490 g, 5,1 moles) en diclorometano (1,2 l) durante 45 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 5°C. La suspensión resultante se calentó después a 18°C y se añadió acetona (4,8 l) durante 45 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 18°C. La suspensión se enfrió a 5°C durante 30 minutos, se agitó a 5°C durante 30 minutos y después se filtró. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetona : diclorometano (3:1, 3 x 1,2 l), se secó por succión y después se secó en una estufa de vacío a 25-30°C durante 10 horas para dar el intermedio 1 en forma de un sólido blanco (890 g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,96 (s, 3H),

25

2,21 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplos

Ejemplo 1: Éster cianometílico del ácido 6,9 -difluoro-11 β -hidroxi-16 -metil-3-oxo-17 -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

Procedimiento A

Se añadió bromoacetonitrilo (0,229 ml, 3,29 mmoles) a una solución agitada y enfriada (con hielo) del ácido 6,9 -difluoro-11 β -hidroxi-16 -metil-3-oxo-17 -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico

(preparado como se describió en el documento WO 2003/3072592) (634 mg, 1,22 mmoles) y carbonato sódico (1,29 g, 12,2 mmoles) en DMF (15 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió más carbonato sódico (258 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas más. Se añadió gota a gota HCl 2 M (20 ml) seguido de agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. La purificación sobre un cartucho Bond Elut usando inicialmente ciclohexano y finalmente ciclohexano : acetato de etilo 3:1 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (485 mg). EMCL tiempo de retención 3,79 minutos, m/z 560 MH⁺.

Procedimiento B

Se suspendieron en 3-pentanona (7,3 l) el ácido 6,9 -difluoro-11 β ,17 -dihidroxi-16 -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico (G. H. Phillipps y col., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729) (490 g, 1,2 moles)

y el intermedio 1 (790 g, 3,1 moles). A la suspensión agitada se le añadió durante 10 minutos una solución de 1,2-dimetilimidazol (120 g, 1,2 moles) en agua (730 ml) manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 19°C. Después de 35 minutos, se añadió 1-metilpiperazina (230 ml, 2,1 moles) durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna aproximadamente a 19°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se lavó secuencialmente con HCl 2M (290 ml) y agua (290 ml). Se añadieron secuencialmente a la solución diisopropiletilamina (430 ml, 2,5 moles) y bromoacetonitrilo (120 ml, 1,7 moles) y la mezcla se calentó a 53°C durante 13 horas. La solución se enfrió a 34°C y se añadió 1-metilpiperazina (105 ml). La mezcla se agitó aproximadamente a 34°C durante una hora más, se enfrió a 25°C y se lavó secuencialmente con HCl 2M (290 ml), agua (290 ml), una solución de carbonato potásico al 2% (290 ml) y agua (290 ml). La solución orgánica se concentró a 3,9 l mediante destilación atmosférica, se enfrió a 75°C y se sembró con cristales del ejemplo 1. Se añadió durante 3 horas a 75°C 2,2,4-trimetilpentano (6,83 l) y la suspensión se enfrió después a 10°C durante 2 horas, se agitó durante 30 minutos más y después se filtró. El producto se lavó con 3-pentanona : 2,2,4-trimetilpentano (1:3, 3 x 1 l), se secó por succión y finalmente se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 12 horas para dar el ejemplo 1 en forma de un sólido blanco (640 g) idéntico al material obtenido usando el procedimiento A.

Actividad farmacológica

La actividad farmacológica se puede evaluar en ensayos funcionales *in vitro* de la actividad agonista glucocorticoide.

El ensayo funcional basado en el descrito por K.P. Ray y col., Biochem J.

(1997), 328, 707-715 proporciona una medida de la actividad transrepresiva de un agonista glucocorticoide. Se tratan con compuestos de ensayo células A549 transfectadas de forma estable con un gen reportero que contiene los elementos sensibles NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) a dosis apropiadas durante una hora a 37°C. La células se estimulan posteriormente con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, momento en el que la cantidad de fosfatasa alcalina producida se mide mediante un ensayo colorimétrico convencional. Se construyen curvas dosis respuesta a partir de las cuales se pueden estimar los valores de CE₅₀.

Se observó un valor de CE₅₀ < 0,1 nM para el ejemplo 1.

El ensayo funcional basado en el descrito por R.J.H. Austin y col., Eur. Resp. J. (2002), 20, 1386-1392 mide la capacidad de los compuestos para transactivar directamente la expresión del gen. Se trataron con compuestos de ensayo células A549 transfectadas de forma estable con un gen reportero que contiene la región sensible glucocorticoide de la gran repetición terminal del virus del tumor mamario de ratón (MMTV-LTR) acoplada a renilla luciferasa a dosis apropiadas durante 6 horas a 37°C. La cantidad de actividad de luciferasa presente en las células se determina posteriormente midiendo la luz emitida después de la incubación con un sustrato adecuado. Se construyeron curvas dosis respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀ y a partir de las cuales se calculan las respuestas máximas respecto a dexametasona (100%).

El compuesto del ejemplo 1 mostró una respuesta máxima < 5% en este ensayo.

Ensayo de la actividad del receptor de progesterona

Se ha reseñado que la línea celular del cáncer de mama humano T47D regula al alza una fosfatasa alcalina endógena como respuesta a las progestinas (Di Lorenzo y col., Cancer Research (1991) 51, 4470-4475. Se sembraron células

5 T47D en placas de 96 pocillos a una densidad de 1×10^5 células por pocillo y se desarrollaron durante toda una noche a 37°C. Se disolvieron en DMSO esteroides, se añadieron a las células (concentración final en DMSO del 0,7%), y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Las células se lavaron después con PBS y se lisaron con tampón RIPA (IGEPAL al 1%, desoxicolato sódico al

10 0,5%, SDS al 0,1% en solución salina tamponada con fosfato). Se midió espectrofotométricamente (405 nm) la actividad fosfatasa alcalina usando p-nitrofenilfosfato (1,5 mg/ml) como un sustrato disuelto en dietanolamina 1M, NaCl 0,28M, MgCl₂ 0,5 mM. Se construyeron curvas dosis respuesta a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀.

15 El valor de CE₅₀ para el compuesto del ejemplo 1 en este ensayo fue > 100 nM.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "comprendiendo" se entenderá que implican la inclusión

20 de un entero o etapa o grupo de enteros establecidos pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

La solicitud de la que forman parte esta descripción y reivindicaciones puede usarse como una base para la prioridad respecto de cualquier solicitud subsiguiente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsiguiente pueden

25 referirse a cualquier característica o combinación de características descritas

en la presente memoria. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento, o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

Las patentes y solicitudes de patente descritas en esta solicitud se incorporan

5 en la presente memoria como referencia.

10

15

20

25

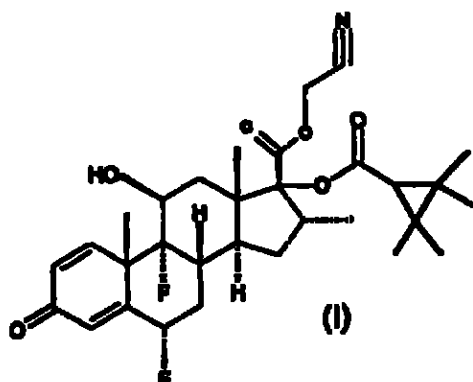
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10



o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

- 15 2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria o humana.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula
20 (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo conjuntamente, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

4. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto
25 de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato

fisiológicamente aceptable del mismo, y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

5 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende además otro agente terapéuticamente activo.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

10

15

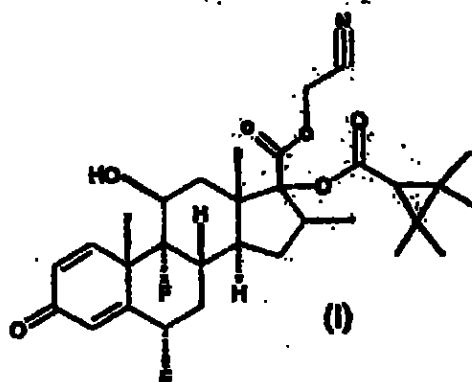
20

25

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en medicina veterinaria o humana.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo conjuntamente, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.
4. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un solvato

90
87

fisiológicamente aceptable del mismo, y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

5 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende además otro agente terapéuticamente activo.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

10

15

20

25

88

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Camera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

89

92
89

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

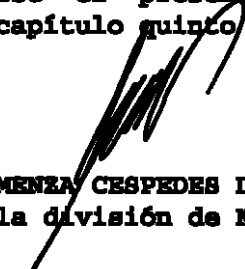
REFERENCIA	Radicación No.	6 1294
	Solicitud internacional	EP2004//007820
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2671

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 MAR. 2006
jramos