

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-038137- -00003-0000

Fecha: 2008-08-26 16:43:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06.038.137
Asunto : Solicitud de Patente para **MIMETICOS DE GLUCOCORTICOIDES, METODOS DE PREPARACIÓN, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.**
Clase : A61K 031/052, A61K 031/475, C07D 405/010, C07D 471/004
Publicada en : La Gaceta No. 589 del 29 de febrero de 2008
Fecha de Solicitud : 21 de abril de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 210.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-07612-841-012-3
SDC\SCT\ID-133048\WPCL7612
No. M-2008-133048\SDC

402
1102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-038137- -00003-0000

Fecha: 2008-08-26 16:43:35 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 45,984
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	89,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
TOTAL :			\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010: 07612-841-012-3

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-38137

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **589** DE

FECHA **29 DE FEBRERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **03 DE JUNIO DE 2008**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-105799

54. TITULO

MIMETICOS DE GLUCOCORTICOIDES, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION,
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGK 31/44

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC

DOMICILIO

Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de América.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082280 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/44,
31/426, 31/421, A61P 29/00, 37/06, C07D 213/30,
277/24, 263/32, 277/64, 263/56, 307/80, 333/16, 239/26,
215/14, 231/12

(21) International Application Number: PCT/US03/08901

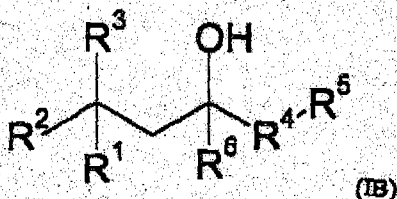
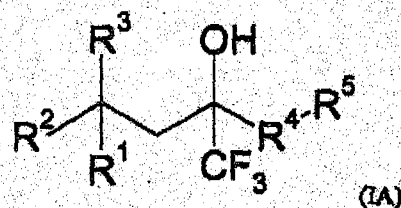
(22) International Filing Date: 21 March 2003 (21.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/367,758 26 March 2002 (26.03.2002) US
60/431,817 9 December 2002 (09.12.2002) US
60/442,404 24 January 2003 (24.01.2003) US(71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA-
CEUTICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).(72) Inventors: BEKKALI, Younes; Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box
368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). BETAGERI, Raj;
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridge-
bury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368
(US). GILMORE, Thomas, A.; 12 Andover Street, Salem,
MA 01970 (US). CARDOZO, Mario, G.; 579 Miramar
Avenue, San Francisco, CA 94112 (US). KIRrane,
Thomas, M.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals,
Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT
06877-0368 (US). KUZMICH, Daniel; Boehringer Ingel-
heim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box
368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). PROUDFOOT,John, Robert; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals,
Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT
06877-0368 (US). TAKAHASHI, Hidenori; Boehringer
Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road,
P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). THOM-
SON, David; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals,
Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield,
CT 06877-0368 (US). WANG, Ji; Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US). ZINDELL, Renee;
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridge-
bury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368
(US). HARKEN, Christian, Hauke, Justus, Joachim;
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridge-
bury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368
(US). RIETHER, Doris; Boehringer Ingelheim Phar-
maceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).(74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; Boehringer In-
gelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).

[Continued on next page]

(54) Title: GLUCOCORTICOID MIMETICS, METHODS OF MAKING THEM, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND
USES THEREOF(57) Abstract: Compounds of Formula (IA) and Formula (IB) wherein
R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined herein for Formula (IA) or For-
mula (IB), or a tautomer, prodrug, solvate, or salt thereof; pharmaceutical
compositions containing such compounds, and methods of modulating the
glucocorticoid receptor function and methods of treating disease-states or
conditions mediated by the glucocorticoid receptor function or character-
ized by inflammatory, allergic, or proliferative processes in a patient using
these compounds.

WO 03/082280 A1

337
1106
1106

uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes,

- 5 siendo cada grupo sustituyente de R^5 independientemente metilo, fenilo, metoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, fluoro, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo,

o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

- 10 Otro aspecto más de la invención incluye compuestos de Fórmula (IA), en la que:

R^1 es fenilo, dihidrobenzofuranilo o benzofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres grupos sustituyentes,

- 15 siendo cada grupo sustituyente de R^1 independientemente alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alcanoilo C_1-C_3 , (alcoxi C_1-C_3)carbonilo, alcanoiloxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, trifluorometilo, nitro o (alquil C_1-C_3)tio, en el que el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o sulfona; y

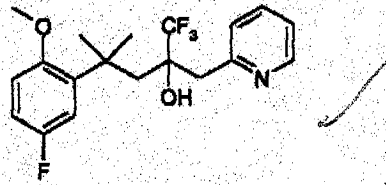
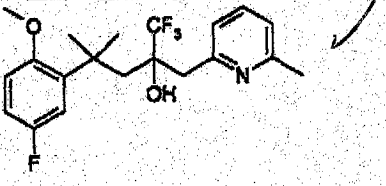
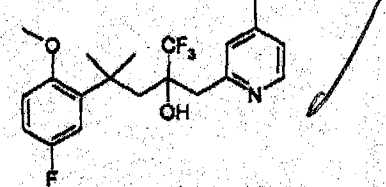
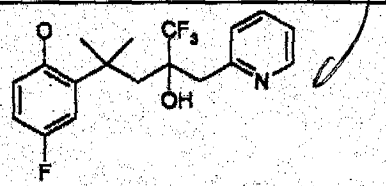
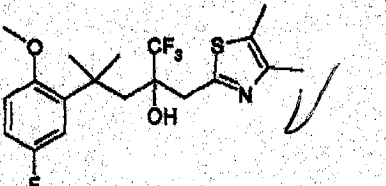
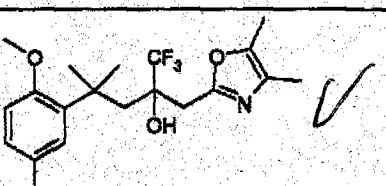
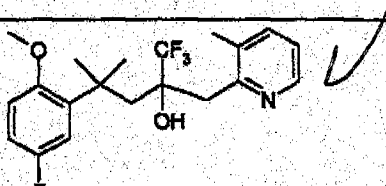
- 20 R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

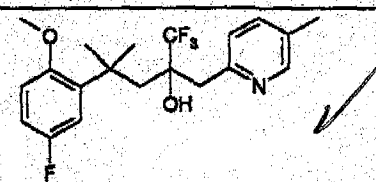
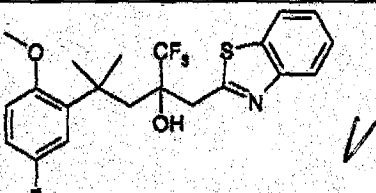
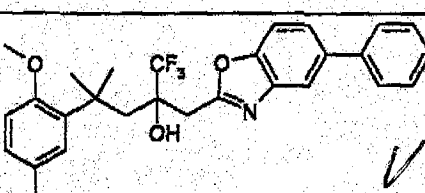
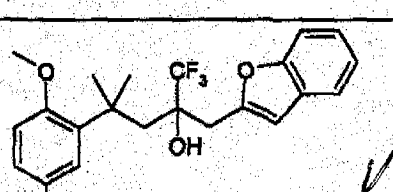
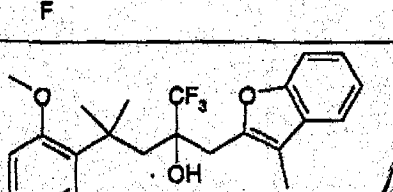
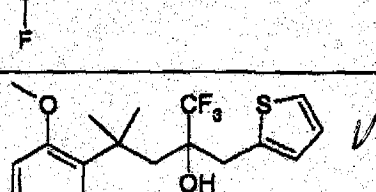
- 25 Los siguientes compuestos son representativos de la Fórmula (IA) conforme a la invención:

Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(4,6-dimetilpiridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	

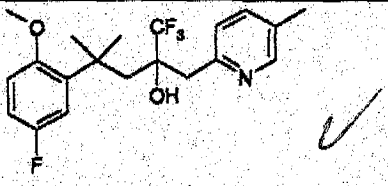
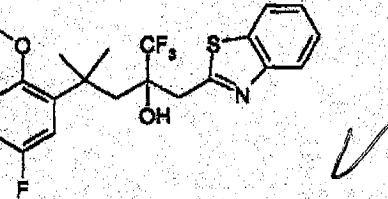
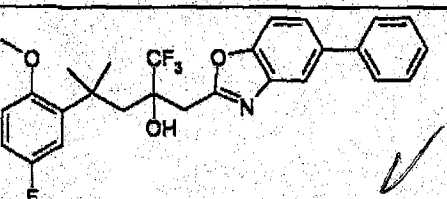
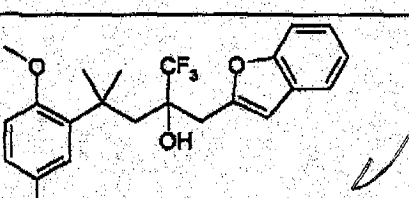
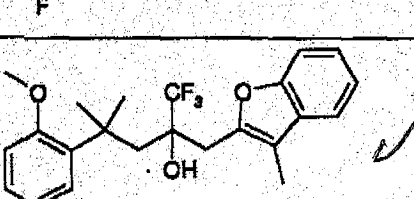
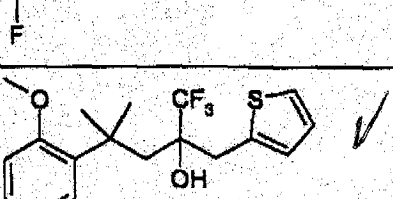
332 1107
1107

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metilpiridin-2-ilmetil)pentan-2-ol	
4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-piridin-2-ilmetilbutil)fenol	
2-(4,5-Dimetiltiazol-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
2-(4,5-Dimetiloxazol-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metilpiridin-2-ilmetil)pentan-2-ol	

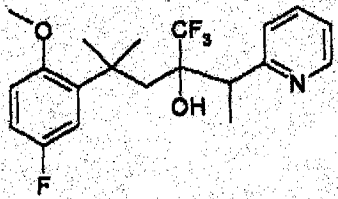
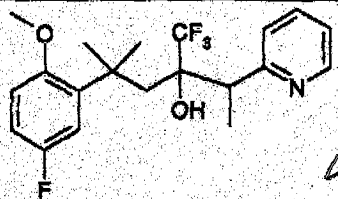
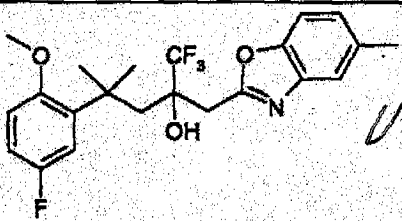
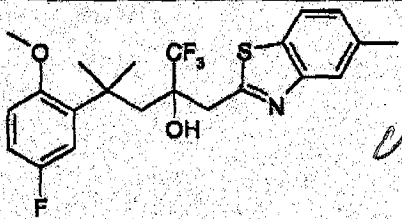
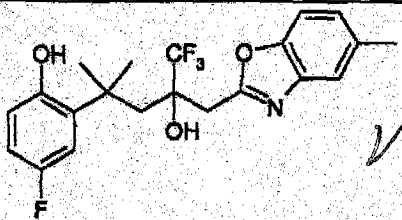
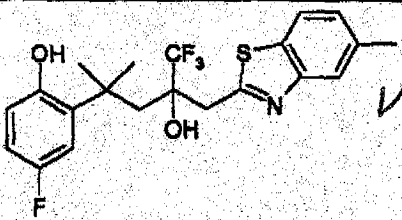
333 1108
1408

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-2-ilmetil)pentan-2-ol	
2-Benzotiazol-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-fenilbenzoxazol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
2-Benzofuran-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metilbenzofuran-2-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tiofen-2-ilmetilpentan-2-ol	

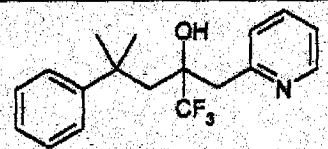
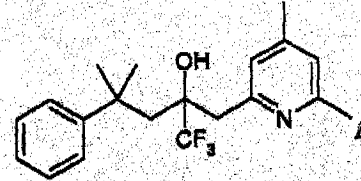
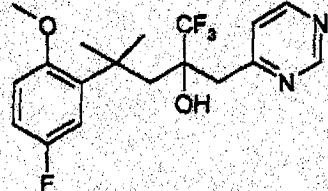
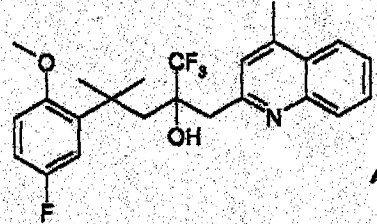
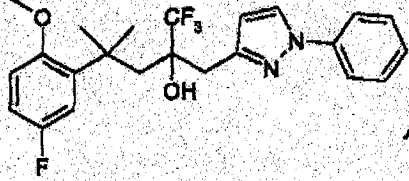
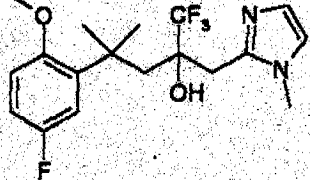
323 1109
1109

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-2-ilmetil)pentan-2-ol	
2-Benzotiazol-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-fenilbenzoxazol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
2-Benzofuran-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metilbenzofuran-2-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-tiofen-2-ilmetilpentan-2-ol	

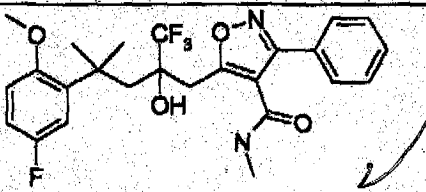
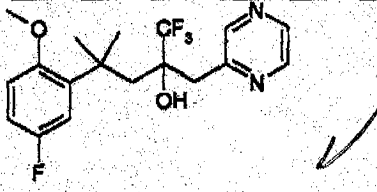
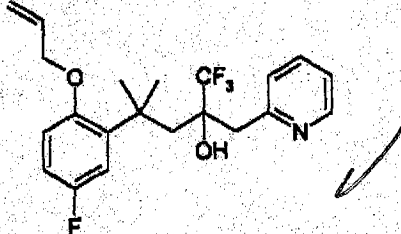
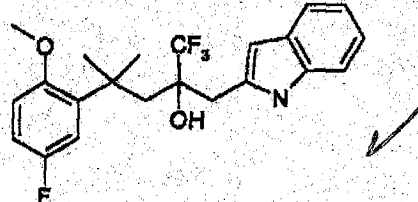
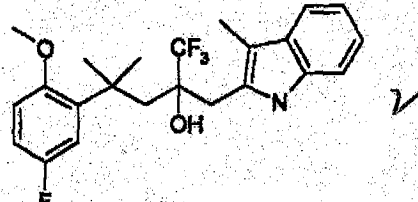
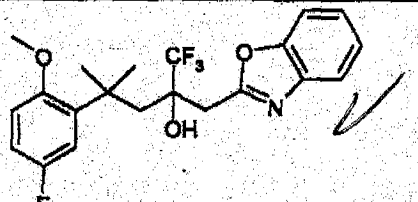
334 1110
H10

5-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-2-piridin-2-il-3-trifluorometilhexan-3-ol	
5-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-2-piridin-2-il-3-trifluorometilhexan-3-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-metilbenzooxazol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-metilbenzotiazol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-metilbenzooxazol-2-ilmetil)butil]fenol	
4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-(5-metilbenzotiazol-2-ilmetil)butil]fenol	

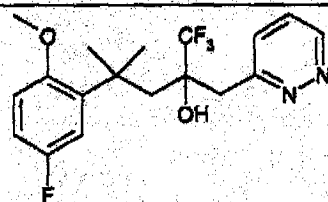
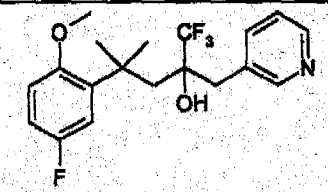
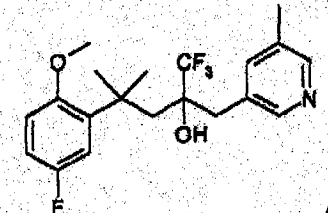
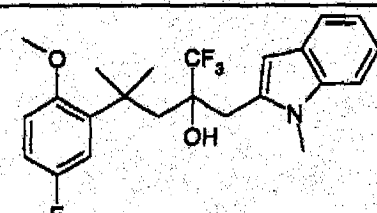
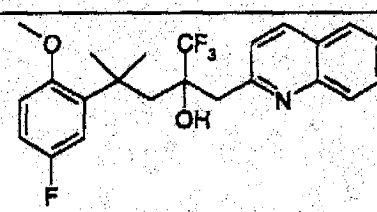
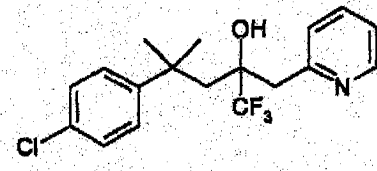
338
1111

1,1,1-Trifluoro-4-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilmetilpentan-2-ol	
2-(4,6-Dimetilpiridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-4-fenilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirimidin-4-ilmetilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(4-metilquinolin-2-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)pentan-2-ol	

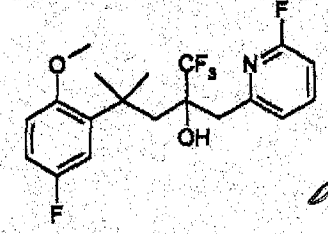
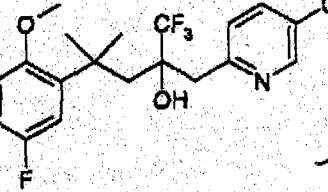
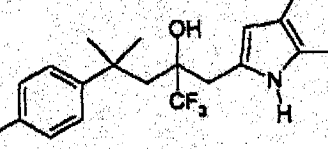
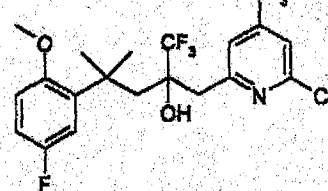
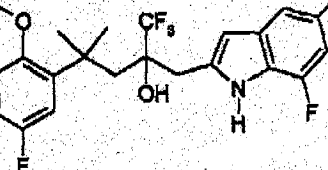
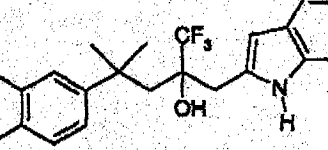
336 1112
1112

Metilamida del ácido 5-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-3-fenilisoxazol-4-carboxílico	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-pirazin-2-ilmetilpentan-2-ol	
4-(2-Aliloxi-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-piridin-2-ilmetilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(3-metil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
2-Benzoxazol-2-ilmetil-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	

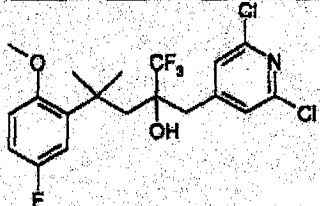
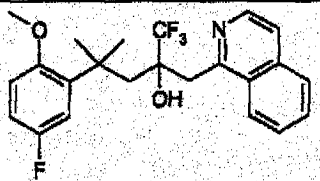
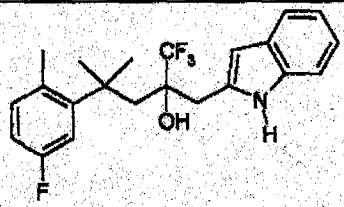
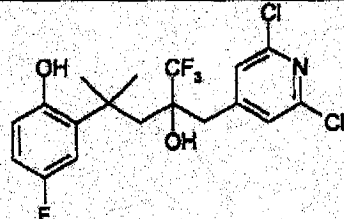
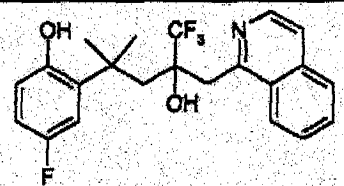
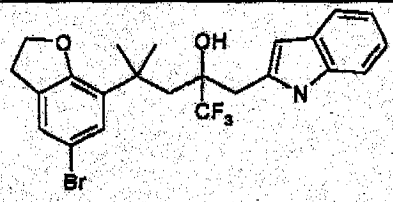
337 1113
1413

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-piridazin-3-ilmetilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-piridin-3-ilmetilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(5-metilpiridin-3-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-quinolin-2-ilmetilpentan-2-ol	
4-(4-Clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-piridin-2-ilmetilpentan-2-ol	

338 1114
1114

1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	
6-[4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-idroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]nicotinonitrilo	
2-(1<i>H</i>-Indol-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-4-metilpentan-2-ol	
2-(6-Cloro-4-trifluorometilpiridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
2-(5-Cloro-7-fluoro-1<i>H</i>-indol-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
4-(3,4-Diclorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(1<i>H</i>-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	

329
1115

2-(2,6-Dicloropiridin-4-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-isoquinolin-1-ilmetil-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	
2-[3-(2,6-Dicloropiridin-4-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol	
4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-isoquinolin-1-ilmetil-1,1-dimetilbutil)fenol	
4-(5-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	

3401116
H16

1,1,1-Trifluoro-2-(1 <i>H</i> -indol-2-ilmetil)-4-metil-4-piridin-2-ilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(6-metil-1 <i>H</i> -indol-2-ilmetil)pentan-2-ol	
2-(1 <i>H</i> -Bencimidazol-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-2-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-ilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -indol-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(quinolin-4-ilmetil)pentan-2-ol	

398
1117
1117

il} morfolin-4-ilmetanona;

Éster metílico del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1*H*-indol-6-carboxílico;

5

Éster metílico del ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1*H*-indol-6-carboxílico;

10

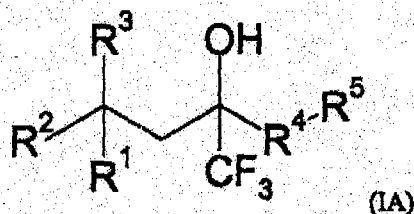
Ácido 2-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1*H*-indol-6-carboxílico; y

Ácido 2-[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentil]-1*H*-indol-6-carboxílico,

15

o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

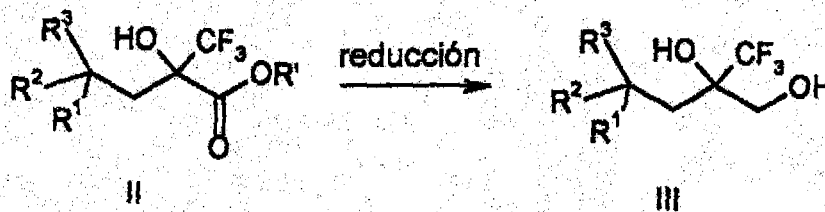
La invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IA)



20

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido antes, comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un éster de Fórmula (II) con un agente reductor adecuado en un disolvente adecuado, formando un diol de Fórmula (III)

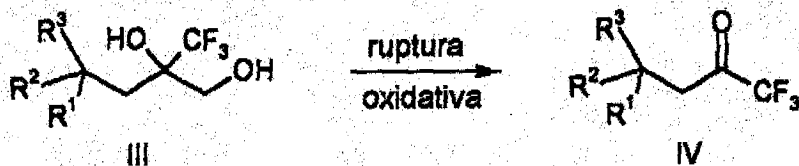


25

(b) hacer reaccionar el diol de Fórmula (III) en condiciones adecuadas de ruptura

394 1118
1118

oxidativa, formando una cetona de Fórmula (IV)



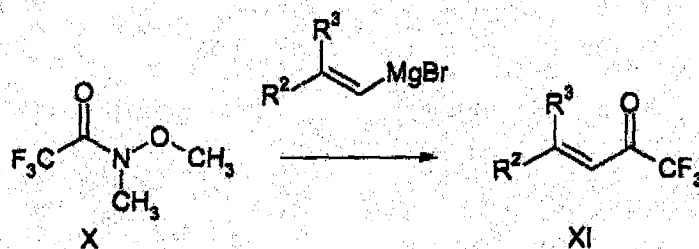
; y

- 5 (c) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (IV) con un compuesto organometálico adecuado $\text{R}^5\text{R}^4\text{M}$ en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, formando el compuesto de Fórmula (IA)



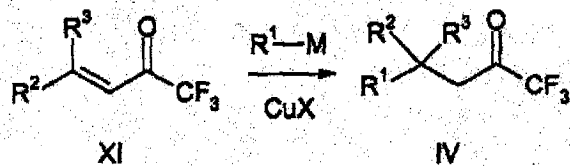
; o

- (a') hacer reaccionar la trifluoroacetamida de Fórmula (X) con un bromuro de vinil-magnesio que tenga R^2 y R^3 en un disolvente adecuado, proporcionando la trifluorometilenona de Fórmula (XI)



10

- 15 (b') hacer reaccionar la trifluorometilenona de Fórmula (XI) con un reactivo de organocobre generado a partir de un reactivo organometálico $\text{R}^1\text{R}^4\text{M}$ en el que M es Li o MgX y una sal de cobre CuX , en la que X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, formando una cetona de Fórmula (IV)

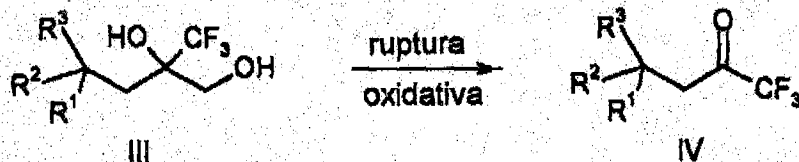


;

y llevar a cabo la etapa (c) como se ha descrito antes.

344 1119
1119

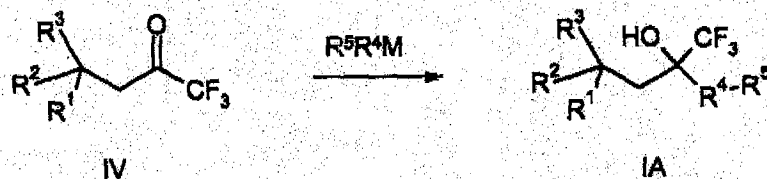
oxidativa, formando una cetona de Fórmula (IV)



; y

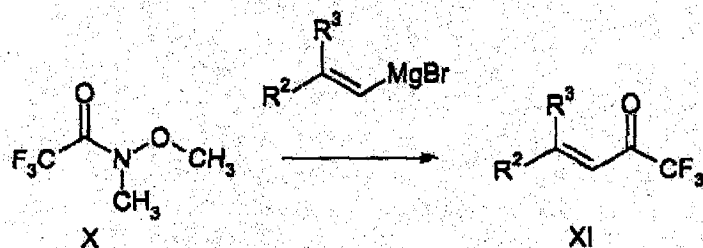
- (c) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (IV) con un compuesto organometálico adecuado $\text{R}^5\text{R}^4\text{M}$ en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, formando el compuesto de Fórmula (IA)

5



; o

- (a') hacer reaccionar la trifluoroacetamida de Fórmula (X) con un bromuro de vinil-magnesio que tenga R^2 y R^3 en un disolvente adecuado, proporcionando la trifluorometilenona de Fórmula (XI)

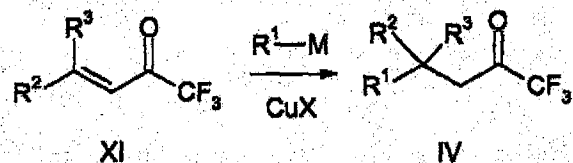


10

;

- (b') hacer reaccionar la trifluorometilenona de Fórmula (XI) con un reactivo de organocobre generado a partir de un reactivo organometálico $\text{R}^5\text{R}^4\text{M}$ en el que M es Li o MgX y una sal de cobre CuX , en la que X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, formando una cetona de Fórmula (IV)

15



;

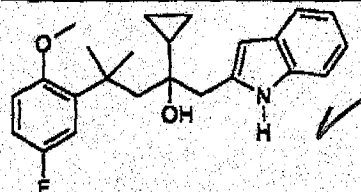
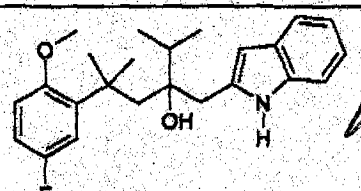
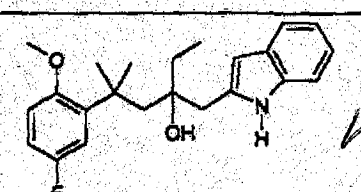
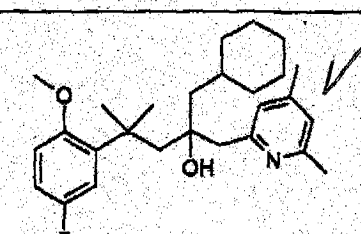
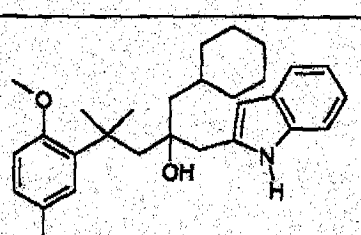
y llevar a cabo la etapa (c) como se ha descrito antes.

400 1120
1120

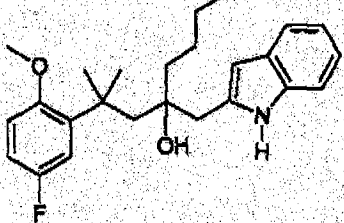
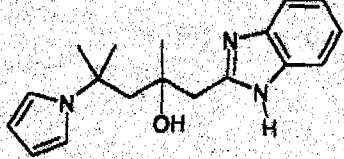
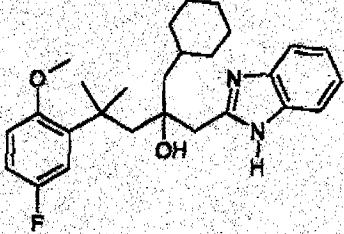
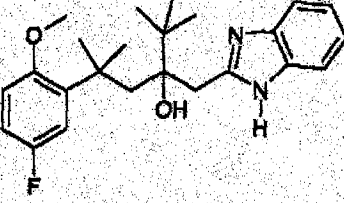
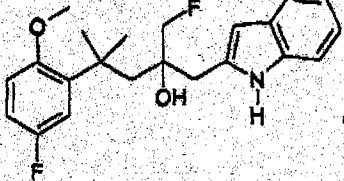
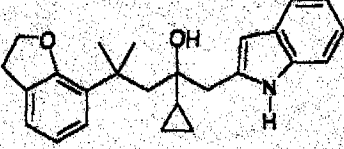
o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

Los siguientes compuestos son representativos de la Fórmula (IB) conforme a la invención:

5

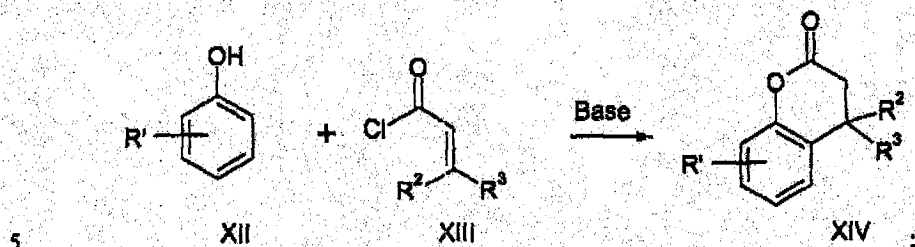
Nombre del compuesto	Estructura del compuesto
2-Ciclopropil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indol-2-il)-4-metilpentan-2-ol	
5-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(1H-indol-2-ilmetil)-2,5-dimetilhexan-3-ol	
5-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(1H-indol-2-ilmetil)-5-metilhexan-3-ol	
2-Ciclohexilmetil-1-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
2-Ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indol-2-il)-4-metilpentan-2-ol	

494 1121
1121

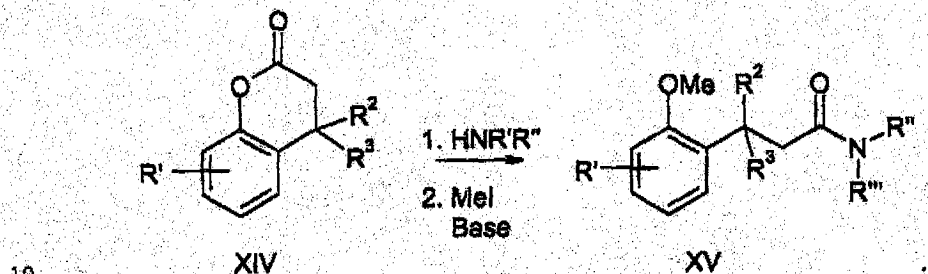
7-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-5-(1<i>H</i>-indol-2-ilmetil)-7-metiloctan-5-ol	
2-(Bencimidazol-2-ilmetil)-4-metil-4-(pirrol-1-il)pentan-2-ol	
1-(1<i>H</i>-Benzoimidazol-2-il)-2-ciclohexilmetil-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol	
5-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(bencimidazol-2-ilmetil)-2,2,5-trimetilhexan-3-ol	
4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-fluorometil-1-(1<i>H</i>-indol-2-il)-4-metilpentan-2-ol	
2-Ciclopropil-4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-(1<i>H</i>-indol-2-il)-4-metilpentan-2-ol	

404 1722
1124
1122

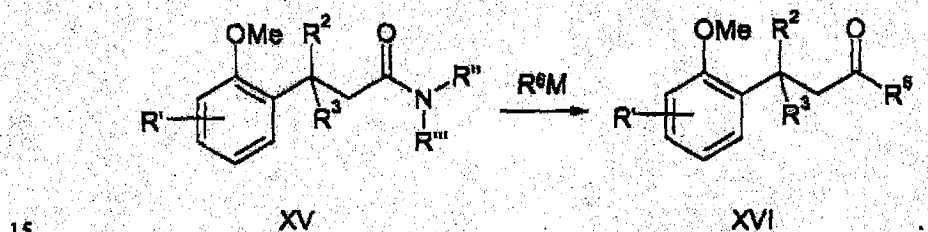
- (a) hacer reaccionar un fenol opcionalmente sustituido de Fórmula (XXII) con un cloruro de acríloilo de Fórmula (XIII) en presencia de una base adecuada, seguido por ciclación del éster intermedio por tratamiento con un ácido de Lewis adecuado, formando una lactona de Fórmula (XIV)



- (b) hacer reaccionar la lactona de Fórmula (XIV) con una amina adecuada $\text{HNR}'\text{R}''$, seguido por tratamiento del fenol intermedio con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada formando una amida de Fórmula (XV)

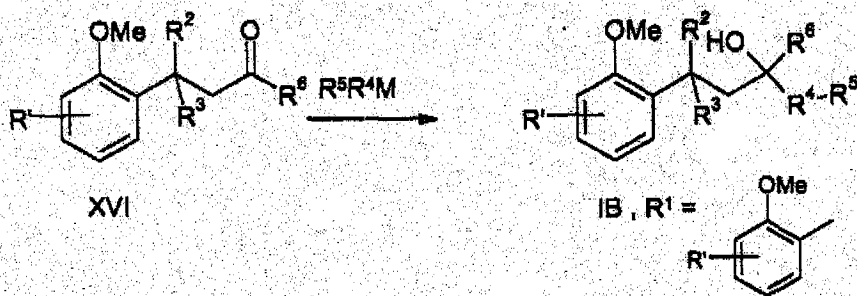


- (c) hacer reaccionar la amida de Fórmula (XV) con un reactivo organometálico adecuado R^6M , en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado formando una cetona de Fórmula (XVI)



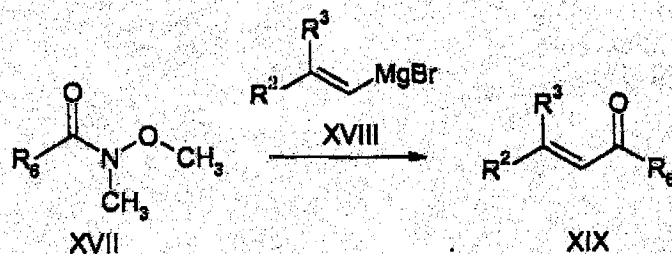
- (d) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (XVI) con un reactivo organometálico adecuado $\text{R}^5\text{R}^4\text{M}$ en el que M es Li o MgX y X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado formando un compuesto de Fórmula (IB)

425 1123
H22
H23

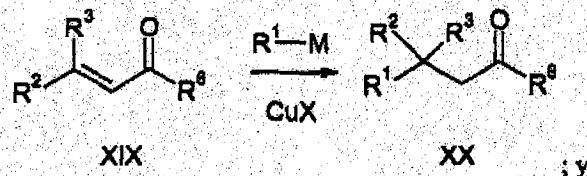


Un segundo procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IB) comprende:

- 5 (a') hacer reaccionar una amida de Fórmula (XVII) con un bromuro de vinil magnesio que tiene R² y R³ de Fórmula (XVIII) en un disolvente adecuado, proporcionando una enona de Fórmula (XIX)

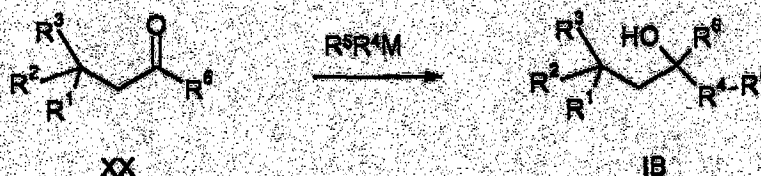


- 10 (b') hacer reaccionar la enona de Fórmula (XIX) con un reactivo de organocobre adecuado generado a partir de un reactivo organometálico R¹M, en el que M es Li o MgX, y una sal de cobre CuX, en la que X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, formando una cetona de Fórmula (XX)



- 15 (c') hacer reaccionar la cetona de Fórmula (XX) con un reactivo organometálico adecuado R⁵R⁴M, en el que M es Li o MgX, y X es Cl, Br o I, en un disolvente adecuado, formando el compuesto de Fórmula (IB)

1124
496
1724



En otro aspecto de la invención, los compuestos conforme a la invención se formulan en composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, preferiblemente una cantidad farmacéuticamente eficaz, de un compuesto conforme a la invención o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un procedimiento para modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto conforme a la invención o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

La invención proporciona además un procedimiento para tratar un estado de enfermedad o afección mediado por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable conforme a la invención o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

Además, la invención proporciona también un procedimiento para tratar un estado de enfermedad o afección seleccionado de: diabetes tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores suprarrenales y pituitarios y glaucoma, en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable conforme a la invención o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales.

La invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos, en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable conforme a la invención o uno de sus tautómeros, profármacos, solvatos o sales. En una realización preferida de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO

Radicación 06 038137
Trámite 011
Evento 379
Actuación 519
Oficio
Folios 029

06 1 1 1

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US2004/031009

Fecha de Presentación Internal.

22-09-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 608 a 1017 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones:

Folios: 1018 a 1055 (como se radicó inicialmente)

Prioridad:

Folio 2 (24-09-2003, US60/505,456).
(29-09-2003, US60/507,079)

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Miméticos de Glucocorticoides, métodos de preparación, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de pentan-2-ol

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que sean moduladores de la función del receptor de glucocorticoides.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pentan-2-ol, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para prepararlos

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/475, C07C471/04, A61P5/44..

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Claridad

- En las reivindicaciones 1-3,6-11-25-30 se encuentra el término "profármaco", el cual no es claro, ya que los grupos estructurales que los conforman no pueden ser claramente identificados. Se sugiere al solicitante eliminar este término.
- En las reivindicaciones 1-3,6-11-25-29 se encuentra el término solvato, aunque si bien es cierto que se encuentra definido dentro de la descripción y es conocidos para el experto en la materia, no hay evidencia técnica que permita al experto determinar como los compuestos reclamados puedan llegar a formarlos. Por lo tanto se sugiere eliminar el término solvato dentro del alcance del capítulo reivindicatorio.
- En la reivindicación 24 se encuentran términos traducidos de manera incorrecta y con errores tipográficos como, C¹-C⁵alcoxi, C¹-C⁵alcoxycarbonil, C¹-C⁵alquilaminocarbonilo, C¹-C⁵dialquilaminocarbonil, C¹-C⁵alcanoilamino, C¹-C⁵alquil, C³-C⁸cicloalquil, C³-C⁸cicloalquilmetilo. Se sugiere al solicitante cambiarlos por alcoxi C₁-C₅, alcoxycarbonil C₁-C₅, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonil C₁-C₅, alcanoilamino C₁-C₅, alquil C₁-C₅, cicloalquil C₁-C₅, cicloalquilmetilo C₁-C₅.
- En las reivindicaciones 12,18,25, 30, se encuentra la frase "para uso farmacéutico", la cual no es clara ya que no aporta ninguna característica técnica adicional a la composición reclamada. Se sugiere al solicitante eliminar esta frase.

Concisión.

Las reivindicaciones 1-3,6,8-9,13-14,19-20,22, 25-27, carecen de concisión porque:

- Existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I, para los radicales R¹ a R⁶ de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados.
- Se encuentran términos como:
 - Arilo, heteroarilo, heterociclo, ariloxi, aroilo, heterociclilcarbonilo, arilalquiloC1-8, aril-haloalquiloC1-8, heterociclilalquiloC1-8, heteroarilalquiloC1-8, carbocicloalqueno C2-8, heterociclilalqueno C2-8, o heteroarilalquenoC2-8: No se definen el número de átomos de carbono o miembros que los conforman, el tamaño de los anillos y en el caso de "hetero", no se definen el tipo y número de heteroátomos que los pueden llegar a conformar.
 - Acilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminosulfonilo, carbociclo, carbocicloalquiloC1-8, alcoxycarbonilo: No se definen el número de átomos de carbono que los conforman.

Por tal motivo se obtiene un número indefinido de compuestos, lo cual hace que no se pueda determinar que todos los que se obtienen finalmente, presenten la actividad reclamada.

Para este punto se le sugiere al solicitante:

-Definir cada uno de los términos objetados de manera apropiada de acuerdo lo establecido en la descripción (Ver folios 859 a 866).

-O muy especialmente se recomienda, restringir la solicitud a los compuestos de las tablas de los folios 691 a 858, ya que estos no se encuentran específicamente divulgados dentro del alcance de D1 y son bastante representativos del objeto de la invención.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Se aclara que, de acuerdo al Art 20 literal d) el método de tratamiento de las reivindicaciones 31-38, no son patentables

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24-09-2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

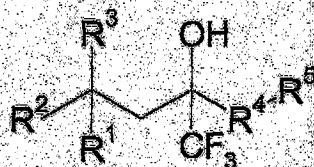
Nº	Documento	Título	Fecha de Prioridad
D1	CO-04105799	MIMETICOS DE GLUCOCORTICOIDES, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y USOS DE LOS MISMOS	26-03-2002

D1 (folios 1104 a 1124) enseña compuestos moduladores de la función del receptor de glucocorticoides.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

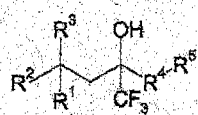
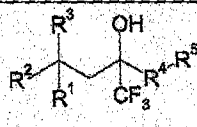
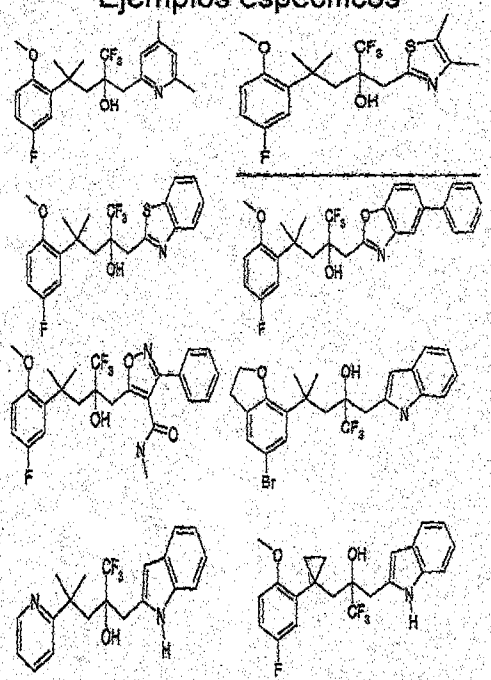
Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 dice ": Un Compuesto de la fórmula (IA)



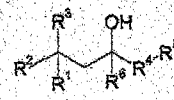
- Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra:

D1, enseña compuestos moduladores de la función del receptor de glucocorticoides.

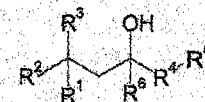
Solicitud Características esenciales	Documento D1	
		Ejemplos específicos 
R ¹ es arilo (fenilo), heteroarilo (dihidro-Benzofurano, piridina), opcionalmente sustituido por alcoxi C ₁₋₅ , halógeno.	✓	
R ² y R ³ son alquilo C ₁₋₅ , o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espirocicloalquilo C ₁₋₅ .	✓	
R ⁴ es alquilo C ₁₋₅ .	✓	
R ⁵ es heteroarilo (piridina, tiazol, benzo-tiazol, benzoxazol, oxazol, indol) opcionalmente sustituido por alquilo C ₁₋₅ , arilo (fenilo), alquilaminocarbonilo.	✓	

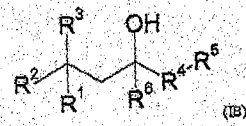
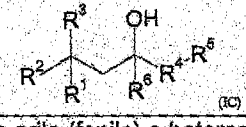
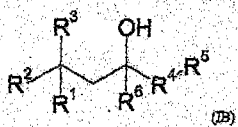
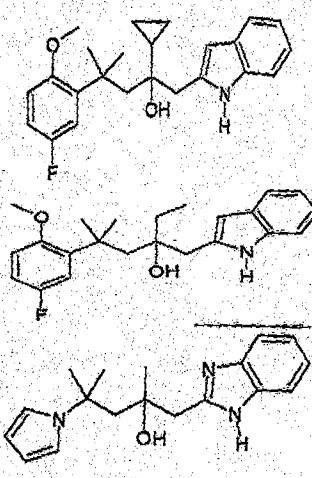
(Folios 1106 a 1116 y demás compuestos de la descripción de las páginas 18 a 70)

La reivindicación 13 dice " Un compuesto de la fórmula (IB)



La reivindicación 19 dice: " Un compuesto de la fórmula (IC)

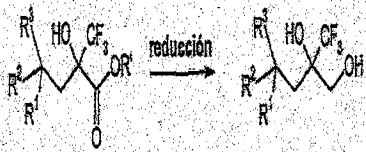
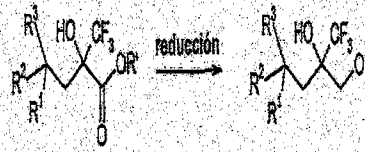
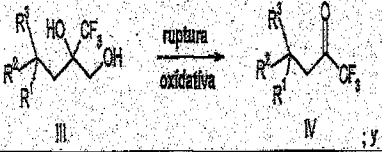
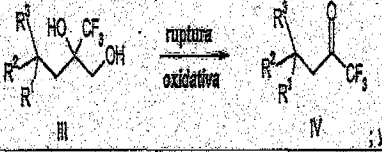
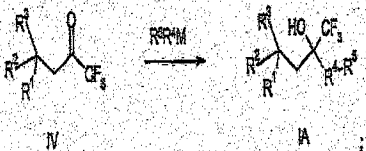
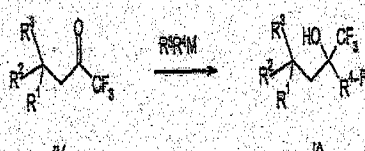
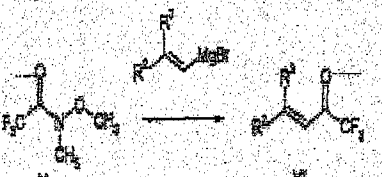
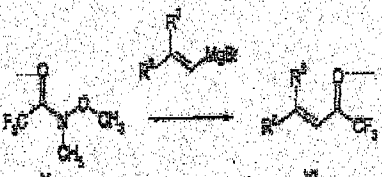
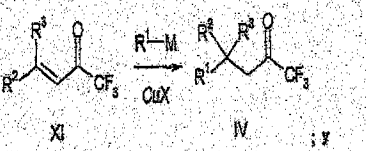
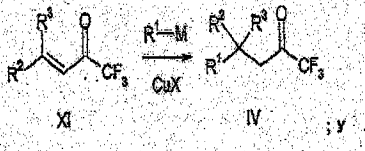


Solicitud Características esenciales	Documento D1	
 		
R ¹ es arilo (fenilo) o heteroarilo (pirrol) opcionalmente sustituido por alcoxi C ₁₋₅ , halógeno.	✓	
R ² y R ³ es alquilo C ₁₋₅	✓	
R ⁶ es carbociclo, alquilo C ₁₋₅	✓	
R ⁴ es alquilo C ₁₋₅ .	✓	
R ⁵ es heteroarilo (indol, benzimidazol),	✓	

(folios 1120 a 1121 y páginas 79 a 80 de la descripción)

Que D1 en su descripción (folios 1106 a 1116 , 1120 a 1121, y páginas 18 a 70 y 79 a 80) , ya divulga compuestos específicos reclamados bajo la fórmula IA, IB y IC de la solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, los compuestos reclamados y ya divulgados, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen no son nuevos.

La reivindicación 39 dice " Un método para preparar un compuesto de fórmula (IA) que consiste en (Ver folios 1042 a 1043):

SOLICITUD CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	DOCUMENTO D1 (Folios 117 a 1118))	
comprende: (a) hacer reaccionar un éster de Fórmula (II) con un agente reductor adecuado en un solvente adecuado para formar un diol de Fórmula (III) 	comprende: (a) hacer reaccionar un éster de Fórmula (II) con un agente reductor adecuado en un solvente adecuado para formar un diol de Fórmula (III) 	✓
(b) hacer reaccionar el diol de Fórmula (III) en condiciones adecuadas de ruptura oxidativa para formar una cetona de Fórmula (IV) 	(b) hacer reaccionar el diol de Fórmula (III) en condiciones adecuadas de ruptura oxidativa para formar una cetona de Fórmula (IV) 	✓
(c) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (IV) con un reactivo organometálico adecuado R^4R^5M en donde M es Li o MgX y X es Cl, Br, o I, en un solvente adecuado para formar el compuesto de Fórmula (IA) 	(c) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (IV) con un reactivo organometálico adecuado R^4R^5M en donde M es Li o MgX y X es Cl, Br, o I, en un solvente adecuado para formar el compuesto de Fórmula (IA) 	✓
(a') hacer reaccionar la trifluoroacetamida de Fórmula (X) con un compuesto de bromuro de vinil magnesio portador de R^2 y R^3 en un solvente adecuado para obtener la trifluorometileno de Fórmula (XI) 	(a') hacer reaccionar la trifluoroacetamida de Fórmula (X) con un compuesto de bromuro de vinil magnesio portador de R^2 y R^3 en un solvente adecuado para obtener la trifluorometileno de Fórmula (XI) 	✓
(b') hacer reaccionar la trifluorometileno de Fórmula (XI) con un reactivo organocuproso adecuado producido a partir de un reactivo organometálico R^4M, en donde M es Li o MgX y una sal de cobre CuX, en donde X es Cl, Br o I, en un solvente adecuado para formar la cetona de Fórmula (IV)  llevar a cabo el paso (c) como se indicó anteriormente.	(b') hacer reaccionar la trifluorometileno de Fórmula (XI) con un reactivo organocuproso adecuado producido a partir de un reactivo organometálico R^4M, en donde M es Li o MgX y una sal de cobre CuX, en donde X es Cl, Br o I, en un solvente adecuado para formar la cetona de Fórmula (IV)  llevar a cabo el paso (c) como se indicó anteriormente.	✓

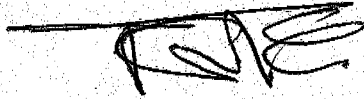
Las características técnicas esenciales del método reivindicado, habían sido previamente divulgadas en D1 y por lo tanto no es nuevo.

La reivindicación 41 dice " Un método para preparar un compuesto de fórmula (IB) que consiste en (Ver folios 1047 a 1048):

SOLICITUD CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	DOCUMENTO D1 (Folios 1122 a 1123)	
comprende: (a) hacer reaccionar un fenol opcionalmente sustituido de Fórmula (XV) con un cloruro de acríloilo de Fórmula (XVI) en presencia de una base adecuada, seguido de ciclación del éster intermediario por tratamiento con un ácido de Lewis adecuado para formar una lactona de Fórmula (XVII)	comprende: (a) hacer reaccionar un fenol opcionalmente sustituido de Fórmula (XV) con un cloruro de acríloilo de Fórmula (XVI) en presencia de una base adecuada, seguido de ciclación del éster intermediario por tratamiento con un ácido de Lewis adecuado para formar una lactona de Fórmula (XVII)	✓
(b) hacer reaccionar la lactona de Fórmula (XVII) con una amina HNR'R'' adecuada, seguido del tratamiento del fenol intermediario con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada para formar una amida de Fórmula (XVIII)	(b) hacer reaccionar la lactona de Fórmula (XVII) con una amina HNR'R'' adecuada, seguido del tratamiento del fenol intermediario con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada para formar una amida de Fórmula (XVIII)	✓
(c) hacer reaccionar la amida de Fórmula (XVIII) con un reactivo organometálico adecuado R⁵M, en donde M es Li o MgX y X es Cl, Br, o I, en un solvente adecuado para formar una cetona de Fórmula (XIX)	(c) hacer reaccionar la amida de Fórmula (XVIII) con un reactivo organometálico adecuado R⁵M, en donde M es Li o MgX y X es Cl, Br, o I, en un solvente adecuado para formar una cetona de Fórmula (XIX)	✓
(d) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (XIX) con un reactivo organometálico adecuado R⁶R⁷M, en donde M es Li o MgX y X es Cl, Br, o I, en un solvente adecuado para formar el compuesto de Fórmula (IB)	(d) hacer reaccionar la cetona de Fórmula (XIX) con un reactivo organometálico adecuado R⁶R⁷M, en donde M es Li o MgX y X es Cl, Br, o I, en un solvente adecuado para formar el compuesto de Fórmula (IB)	✓

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

08 ABR. 2011.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1054	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--