

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 540 0860  
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-068791-00003-0000

Fecha: 2008-07-04 17:16:39 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011  
Evento : 378  
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 07.068.791  
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS DE N-(HETEROARIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS Y SU UTILIZACION COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1**  
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**  
Clase : A61K 031/033, A61K 031/404, A61P 029/000, C07D 209/042  
Publicada en : La Gaceta No. 588 Del 31 de enero de 2008  
Fecha de Solicitud : 6 de julio de 2007

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 I 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 \$420.000.00, 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-14775-841-047-5  
ASG\NNJ\ID-129807\WPC14775  
No. M-2008-129807\ASG

108  
108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-068791- -00003-0000

Fecha: 2008-07-04 17:16:39 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017601

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 46,121  
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 | 85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 420,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                              | \$ 420,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Colo 14775-841-0475

109  
109

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-68791

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **588** DE

FECHA **31 DE ENERO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **29 DE ABRIL 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

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2004/096784 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07D 277/64**,  
417/12, 235/08, 235/10, 277/68, 263/56, A61K 31/4184,  
31/5377, A61P 25/04, 25/28

AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting,  
St. Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA). **ZEMRIBO, Ronald**  
[LV/LV]; OSI, Aizkraukles 21, Riga LV 1006 (LV).

(21) International Application Number:  
PCT/SE2004/000635

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property,  
S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 26 April 2004 (26.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

|           |                              |    |
|-----------|------------------------------|----|
| 0301246-5 | 28 April 2003 (28.04.2003)   | SE |
| 0301305-9 | 5 May 2003 (05.05.2003)      | SE |
| 0400044-4 | 12 January 2004 (12.01.2004) | SE |

(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, 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.

(71) Applicant (for all designated States except US): **AS-  
TRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(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).

(72) Inventors; and

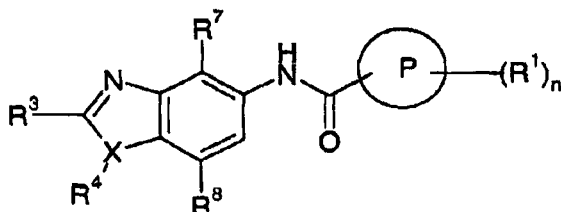
(75) Inventors/Applicants (for US only): **BESIDSKI, Yev-  
geni** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151  
85 Södertälje (SE). **BROWN, William** [CA/CA]; As-  
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting,  
St. Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA). **JOHNSTONE,  
Shawn** [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171  
Frederick-Banting, St. Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA).  
**LABRECQUE, Denis** [CA/CA]; AstraZeneca R & D  
Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Québec  
H4S 1Z9 (CA). **MUNRO, Alexander** [CA/CA]; As-  
traZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting,  
St. Laurent, Québec H4S 1Z9 (CA). **ROTTICCI, Di-  
dler** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85  
Södertälje (SE). **WALPOLE, Christopher** [GB/CA];

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **NEW HETEROCYCLIC AMIDES EXHIBITING AN INHIBITORY ACTIVITY AT THE VANILLOID RECEPTOR  
1 (VR1).**



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula I, wherein R<sup>1</sup> to R<sup>8</sup> are as defined as in formula I, or salts, solvates or solvated salts thereof, processes for their preparation and to new intermediates used in the preparation thereof, pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy.

## NEW HETEROCYCLIC AMIDES

## FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to new compounds, to pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy. The present invention further relates to processes for the preparation of said compounds and to new intermediates used in the preparation thereof.

10

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Pain sensation in mammals is due to the activation of the peripheral terminals of a specialized population of sensory neurons known as nociceptors. Capsaicin, the active  
15 ingredient in hot peppers, produces sustained activation of nociceptors and also produces a dose-dependent pain sensation in humans. Cloning of the vanilloid receptor 1 (VR1 or TRPV1) demonstrated that VR1 is the molecular target for capsaicin and its analogues. (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., et al. *Nature* (1997) v.389 p 816-824). Functional studies using VR1 indicate that it is also activated by noxious heat, tissue acidification)  
20 and other inflammatory mediators (Tominaga, M., Caterina, M.J. et al. *Neuron* (1998) v.21, p.531-543). Expression of VR1 is also regulated after peripheral nerve damage of the type that leads to neuropathic pain. These properties of VR1 make it a highly relevant target for pain and for diseases involving inflammation. While agonists of the VR1 receptor can act as analgesics through nociceptor destruction, the use of agonists, such as capsaicin and its  
25 analogues, is limited due to their pungency, neurotoxicity and induction of hypothermia. Instead, agents that block the activity of VR1 should prove more useful. Antagonists would maintain the analgesic properties, but avoid pungency and neurotoxicity side effects. Compounds with VR1 inhibitor activity are believed to be of potential use for the treatment and/or prophylaxis of disorders such as pain, especially that of inflammatory or traumatic  
30 origin such as arthritis, ischaemia, cancer, fibromyalgia, low back pain and post-operative pain (Walker et al *J Pharmacol Exp Ther.* (2003) Jan;304(1):56-62). In addition to this visceral pains such as chronic pelvic pain, cystitis, irritable bowel syndrome (IBS),

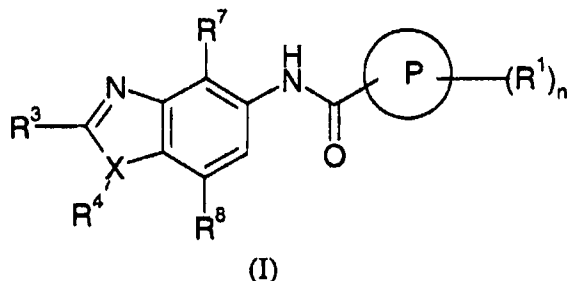
pancreatitis and the like, as well as neuropathic pain such as sciatica, diabetic neuropathy, HIV neuropathy, multiple sclerosis, and the like (Walker et al *ibid*, Rashid et al J Pharmacol Exp Ther. (2003) Mar;304(3):940-8), are potential pain states that could be treated with VR1 inhibitors. These compounds are also believed to be potentially useful for inflammatory disorders like asthma, cough, inflammatory bowel disease (IBD) (Hwang and Oh Curr Opin Pharmacol (2002) Jun;2(3):235-42). Compounds with VR1 blocker activity are also useful for itch and skin diseases like psoriasis and for gastro-esophageal reflux disease (GERD), emesis, cancer, urinary incontinence and hyperactive bladder (Yiangou et al BJU Int (2001) Jun;87(9):774-9, Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118: 110-21). VR1 inhibitors are also of potential use for the treatment and/or prophylaxis of the effects of exposure to VR1 activators like capsaicin or tear gas, acids or heat (Szallasi *ibid*).

A further potential use relates to the treatment of tolerance to VR1 activators. VR1 inhibitors may also be useful in the treatment of interstitial cystitis and pain related to interstitial cystitis.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The object of the present invention is to provide compounds exhibiting an inhibitory activity at the vanilloid receptor 1 (VR1).

The present invention provides a compound of formula I



wherein:

ring P is C<sub>6-10</sub>aryl, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl, C<sub>5-6</sub>heteroaryl, which ring P may be fused with phenyl, C<sub>5-6</sub>heteroaryl, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl or C<sub>3-7</sub>heterocycloalkyl;

A13  
113

The term "heterocycloalkyl" denotes a 3- to 7-membered, non-aromatic, partially or completely saturated hydrocarbon group, which contains one ring and at least one heteroatom. Examples of said heterocycle include, but are not limited to pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, benzofuryl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tetrazolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxazolyl, 2-oxazolidonyl or tetrahydrofuranyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "aryl" refer to an optionally substituted monocyclic or bicyclic hydrocarbon unsaturated aromatic ring system. Examples of "aryl" may be, but are not limited to phenyl and naphthyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "heteroaryl" refer to an optionally substituted monocyclic or bicyclic unsaturated aromatic ring system containing at least one heteroatom selected independently from N, O or S. Examples of "heteroaryl" may be, but are not limited to pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, benzofuryl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tetrazolyl, triazolyl and oxazolyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "arylalkyl" and "heteroarylalkyl" refer to a substituent that is attached via the alkyl group to an aryl or heteroaryl group.

In this specification, unless stated otherwise, the term "halo" and "halogen" may be fluoro, iodo, chloro or bromo.

In this specification, unless stated otherwise, the term "haloalkyl" means an alkyl group as defined above, which is substituted with halo as defined above. The term "C<sub>1-6</sub>haloalkyl" may include, but is not limited to fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, difluoroethyl or bromopropyl. The term "C<sub>1-6</sub>haloalkylO" may include, but is not limited to fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, fluoroethoxy or difluoroethoxy.

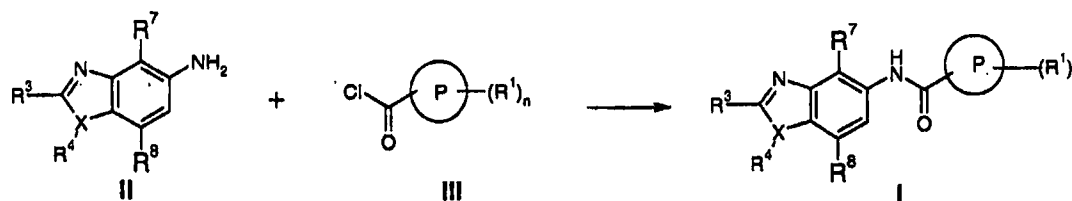
114

Chemistry", J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3<sup>rd</sup> ed. Chapman and Hall (1995), p. 189-224 and "Heterocyclic Chemistry", T. L. Gilchrist, 2<sup>nd</sup> ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282.

The term "room temperature" and "ambient temperature" shall mean, unless otherwise specified, a temperature between 16 and 25 °C.

One embodiment of the invention relates to processes for the preparation of the compound of formula I, wherein R<sup>1</sup> to R<sup>8</sup>, unless otherwise specified, are defined as in formula I, comprising;

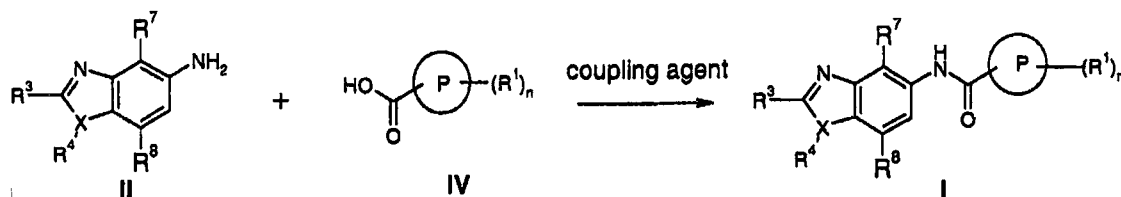
- 10 a) reaction of an aromatic amine of formula (II) with a properly substituted acyl chloride (III) optionally in the presence of a base:



This reaction may be performed in any manner known to the skilled person in the art.

- 15 Suitable solvents to be used for this reaction may be halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and dichloroethane or aromatic and heteroaromatic compounds such as benzene, toluene, xylene, pyridine and lutidine or ethers such as ethyl ether, tetrahydrofuran and dioxan or any mixtures thereof. Catalysts such as heteroaromatic bases like pyridine and lutidine or tertiary amines like triethylamine, *N*-methylmorpholine and ethyl diisopropylamine or polymer bound tertiary amines like *N,N*-  
20 (diisopropyl)aminomethylpolystyrene resin may be used as well. The temperature may be between -40 and 40°C and the reaction time may be between 0.5 and 30 h.

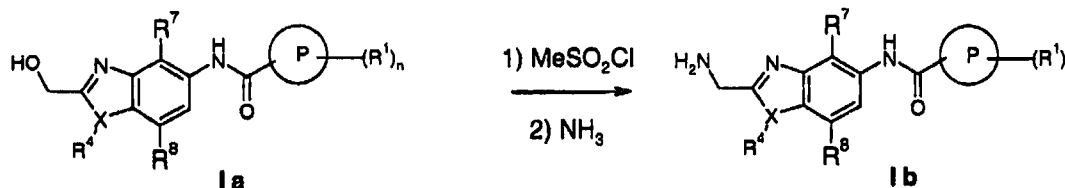
- b) reaction of an aromatic amine of formula (II) with a properly substituted acid (IV) in the presence of a coupling agent (activator) like for example 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-  
25 ethylcarbodiimide hydrochloride.



Suitable solvents to be used for this reaction may be tertiary amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide, halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and dichloroethane or aromatic and heteroaromatic

- 5 compounds such as benzene, toluene, xylene, pyridine and lutidine or ethers such as ethyl ether, tetrahydrofuran and dioxan or any mixtures thereof. Catalysts such as heteroaromatic bases like pyridine and lutidine or tertiary amines like triethylamine, *N*-methylmorpholine and ethyl diisopropylamine may be used as well. The temperature may be between 10 and 60°C and the reaction time may be between 3 and 30 h.

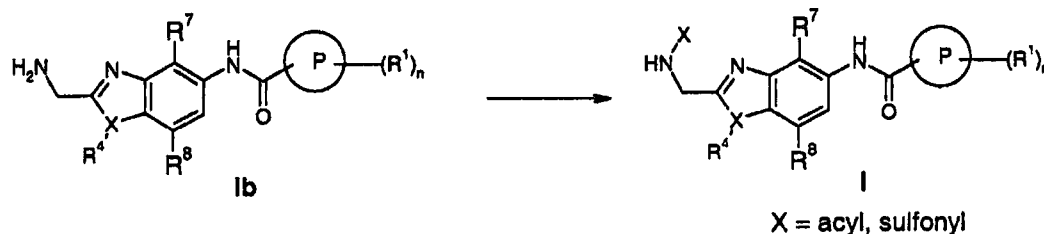
- 10 c) reaction of an hydroxymethyl derivative Ia with methanesulfonyl chloride followed by treatment with ammonia.



The mesylation step is carried out using halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and dichloroethane as a solvent and a tertiary amine like triethylamine, *N*-methylmorpholine and ethyl diisopropylamine as a base in a temperature range between –

15 20 and 30 °C. The amination step is carried out using a solution of ammonia in an alcohol like ethanol or in an aprotic solvent like dioxane or in water.

- d) reaction of an aminomethyl derivative Ib with an acyl chloride or a sulfonyl chloride

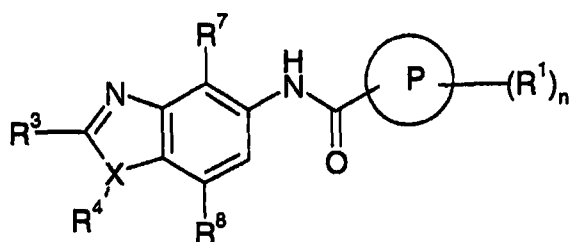


- 20 The reaction conditions are similar to the ones described for the mesylation step in part c).  
e) oxidation of the aldehyde Ic to the corresponding carbonic acid Id

MB  
116

## CLAIMS

1. A compound having the formula I



wherein:

- 5 ring P is C<sub>6-10</sub>aryl, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl, C<sub>5-6</sub>heteroaryl, which ring P may be fused with phenyl, C<sub>5-6</sub>heteroaryl, C<sub>3-7</sub>cycloalkyl or C<sub>3-7</sub>heterocycloalkyl;
- R<sup>1</sup> is NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, halo, N(C<sub>1-6</sub>alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, C<sub>1-6</sub>haloalkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkylO, phenylC<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>5-6</sub>heteroarylC<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>3-7</sub>cycloalkylC<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>3-7</sub>heterocycloalkylC<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylOC<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylSC<sub>0-6</sub>alkyl or
- 10 C<sub>1-6</sub>alkylNC<sub>0-6</sub>alkyl;
- n is 1, 2, 3, 4 or 5;
- X is O or S, when
- R<sup>3</sup> is H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkyl, R<sup>5</sup>OC<sub>1-6</sub>alkyl, R<sup>5</sup>OCO, R<sup>5</sup>CO, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>CO, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>C<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenylOC<sub>0-6</sub>alkyl or hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl; and
- 15 R<sup>4</sup> is nil; or
- X is N, when
- R<sup>3</sup> is H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>iodoalkyl, C<sub>1-6</sub>bromoalkyl, C<sub>1-6</sub>chloroalkyl, C<sub>1-6</sub>alkylOC<sub>0-6</sub>alkyl, R<sup>5</sup>OC<sub>1-6</sub>alkyl, R<sup>5</sup>CO, R<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>CO, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>C<sub>0-6</sub>alkyl or C<sub>2-6</sub>alkenylOC<sub>0-6</sub>alkyl; and
- R<sup>4</sup> is H, C<sub>1-4</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl or C<sub>1-6</sub>alkylOC<sub>1-6</sub>alkyl; or
- 20 X is N, when R<sup>3</sup> is C<sub>1-6</sub>fluoroalkyl or hydroxyC<sub>1-2</sub>alkyl and R<sup>4</sup> is H;
- R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are independently selected from H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>6-10</sub>aryl, C<sub>5-6</sub>heteroaryl, C<sub>1-4</sub>alkylSO<sub>2</sub> and C<sub>1-3</sub>alkylCO;
- R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are independently selected from H, C<sub>1-6</sub>alkyl, halo, cyano, C<sub>1-6</sub>alkylOC<sub>0-6</sub>alkyl, OH, NO<sub>2</sub> and COR<sup>9</sup>, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;
- 25 R<sup>9</sup> is H or C<sub>1-6</sub>alkyl;
- and wherein any alkyl, alkylOalkyl, haloalkyl, haloalkylO, phenyl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl group may be substituted with one or more A; and

117 117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
EMILIO FERRERO

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 07-068791 |
|        | Trámite    | 011       |
|        | Evento     | 378       |
|        | Actuación  | 519       |
|        | Oficio     | 0 27 6 8  |
|        | Folios     | 12        |

|                                 |                                     |                               |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención            | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional                    | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional)         | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                 |                                     | Cap. II                       | <input type="checkbox"/>            |
| No. Sol. Internacional          | PCT/FR2006/000008                   |                               |                                     |
| Fecha de Presentación Internal. | Enero 04 de 2006                    |                               |                                     |

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

1. Documentos estudiados

- |      |                   |                                        |                             |
|------|-------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| 1.1. | Descripción:      | Folios: 53 a 88                        | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 89 a 93                        | como se radicó inicialmente |
| 1.3. | Prioridad:        | FR No. 0550068 del 07 de Enero de 2005 |                             |

2. Objeto de la invención

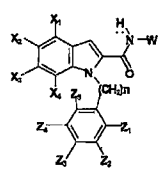
Título:

“DERIVADOS DE N-(HETEROARIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS Y SU UTILIZACION COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1”

El problema planteado en esta solicitud es el de proporcionar compuestos derivados de N-(heteroaril)-1H-indol-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* para los receptores del tipo TRPV y los cuales se usan para la prevención y el tratamiento del dolor.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta compuestos derivados de N-(heteroaril)-1H-indol-2-carboxamidas de fórmula (I),

Exp 2007 068791



su procedimiento de preparación y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/404 y A61K 31/33

3. De la solicitud de Patente

3.1 Titulo

Se recomienda ajustar el titulo, a lo que se desea proteger a través del capitulo reivindicatorio; ya que los usos de acuerdo a la normatividad vigente no son patentables.

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1; no es concisa, porque los radicales son muy amplios y no se encuentran definidos de manera inequívoca, por ejemplo: arilo, biciclo fusionado, heterociclilo; los radicales que están ejemplificados son:

| RADICAL | SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X1      | Hidrógeno                                                                                                                |
| X2      | Hidrógeno, fluor, CF3                                                                                                    |
| X3      | Hidrógeno, CH3O                                                                                                          |
| X4      | Hidrógeno                                                                                                                |
| n       | 0, 1                                                                                                                     |
| Z1      | Hidrógeno                                                                                                                |
| Z2      | Hidrógeno, CF3, fluor                                                                                                    |
| Z3      | Hidrógeno, fluor                                                                                                         |
| Z4      | Hidrógeno, CH3                                                                                                           |
| Z5      | Hidrógeno                                                                                                                |
| W       | Isoquinoleina, benzoxacina, benzofurano, indolin, indazol, bencimidazol, benzotiazol (sustituídos por: metil, oxo, etil) |

- Las Reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9; desean proteger un compuesto de fórmula (I), las cuales hablan de solvatos, los cuales no se encuentran soportados en el capitulo descriptivo; por tanto las mismas resultan imprecisas, dado que no especifica con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dicho término.

Por consiguiente es necesario que el solicitante concrete la materia reclamada bajo la fórmula (I), haciendo una generalización razonable de los compuestos que se han ejemplificado y de acuerdo con los compuestos que evidencian utilidad como antagonistas para los receptores del tipo TRPV y los cuales se usan para la prevención y el tratamiento del dolor.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

Las Reivindicaciones 10 a 11, reclaman uso, y de acuerdo con la legislación Colombiana, los usos reclamados no se consideran para protección por patente.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Enero 07 de 2005

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

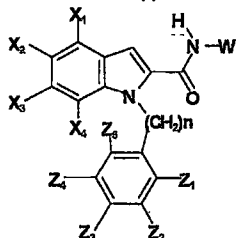
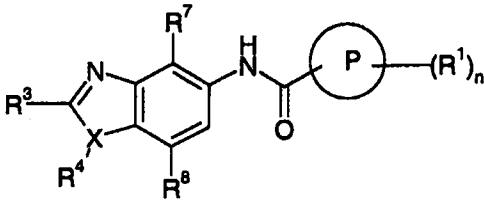
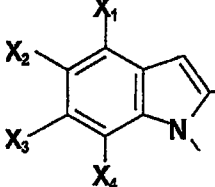
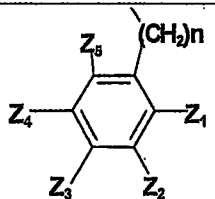
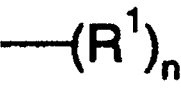
| Nº | Documento      | Título                                                                                       | Fecha                                        |
|----|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| D1 | WO 2004/096784 | NEW HETEROCYCLIC AMIDES EXHIBITING AND INHIBITORY ACTIVITY AT THE VANILLOID RECEPTOR 1 (VR1) | Noviembre 11 de 2004<br>Fecha de publicación |

D1, se refiere a nuevas amidas heterocíclicas de compuestos de fórmula (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas, que exhiben una actividad inhibitoria sobre el receptor vanilloide 1 (VR1) ó (TRPV1) (Folios 111 (líneas 5-6) y 112 (líneas 20-21)).

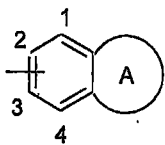
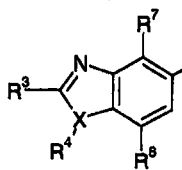
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo16 D486)

- Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)

| CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 07-068791                                                     | D1 = WO 2004/096784                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de fórmula (I):<br><br>(I) | Compuesto de fórmula:<br><br>(I)<br>(Pág. 51, reivindicación 1, líneas 2-4)                                                                                                 |
| <br>X1, X2, X3 y X4= Hidrógeno       | <br>P= Heteroarilo de 5-6 átomos de carbono fusionado con fenilo (Pág. 51, reivindicación 1, líneas 5-6)<br>Por ejemplo: Indolil (Pág. 11, líneas 13-17)<br>Hidrógeno (SI) |
| <br>Z1, Z2, Z3, Z4 y Z5= Hidrógeno   | <br>(R1)n= Fenil-alkil C0-6 (Pág. 51, reivindicación 1, líneas 5 y 8)<br>n= 1 (Pág. 51, reivindicación 1, línea 11)<br>Hidrógeno (SI)                                      |

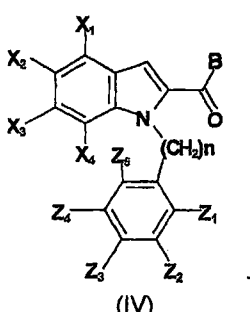
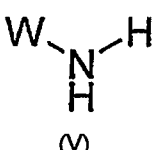
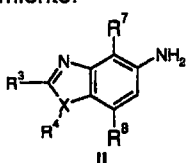
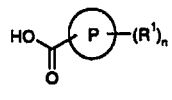
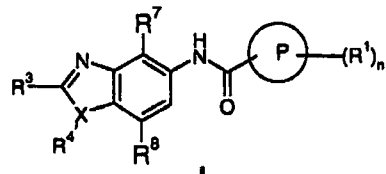
120

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>W= Grupo bicíclico fusionado de fórmula:</p>  <p>A= Grupo heterociclo de 5-7 átomos de carbono, que comprende al menos un heteroátomo (N, S, O)<br/>Estando los carbonos de A, eventualmente sustituidos por uno o varios grupos, elegidos entre: Hidrógeno, alquilo C1-6, fluoroalquilo C1-6</p> |  <p>X= Nitrógeno<br/>R3= Hidrógeno, alquilo C1-6, fluoroalquilo C1-6 (Pág. 51, reivindicación 1, líneas 13-14)<br/>R4= Hidrógeno, alquilo C1-6 (Pág. 51, reivindicación 1, línea 19)<br/>R7= Hidrógeno (Pág. 51, reivindicación 1, línea 23)<br/>R8= Hidrógeno (Pág. 51, reivindicación 1, línea 23)</p> <p style="text-align: right;"><b>(SI)</b></p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

D1 divulga nuevas amidas heterocíclicas de compuestos de fórmula (I), que exhiben una actividad inhibitoria sobre el receptor vanilloide 1 (VR1) ó (TRPV1) (Folios 111 (líneas 5-6) y 112 (líneas 20-21)).

Las características esenciales del compuesto de fórmula (I) que se encuentran descritas en la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en D1, es decir: los significados para los radicales X1, X2, X3, X4, Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, n y W (ver tabla anterior) en (Págs. 11 y 51, reivindicación 1). Por lo tanto el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 y sus dependientes, no son nuevos.

- Reivindicación 7: Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 07-068791</b></p> <p>Compuesto de fórmula general (IV), hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula (V), en presencia de un agente de acoplamiento:</p>   | <p><b>D1 = WO 2004/096784</b></p> <p>Hacer reaccionar compuesto de fórmula (II) con uno de fórmula (IV) en presencia de un agente de acoplamiento:</p>   <p style="text-align: center;">coupling agent</p>  <p>Págs. 13 (líneas 23-25) y 14 (líneas 1-9) <b>(SI)</b></p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

D1 divulga nuevas amidas heterocíclicas de compuestos de fórmula (I) y sus procesos de preparación, que exhiben una actividad inhibitoria sobre el receptor vanilloide 1 (VR1) ó (TRPV1) (Folios 111 (líneas 5-6) y 112 (líneas 20-21)).

Las características esenciales del proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) que se encuentran descritas en la reivindicación 7, habían sido divulgados previamente en D1, es decir: las reacciones (ver tabla anterior) en (Págs. 13 (líneas 23-25) y 14 (líneas 1-9)). Por lo tanto los procesos para preparar compuestos de fórmula (I), no son nuevos.

121  
~~121~~

7. Conclusión:

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

| N° | Documento N°   | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|----------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO 2004/096784 | 1 a 9                      | Novedad              |

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 (5), 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  
10 FEB 2011

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 0076 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202080 |
|---------------------------|-----------------------------------------|