



No. 07-105200- -00003-0000

Fecha: 2008-07-09 16:00:02 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Ref.: Expediente No. 07-105.200

**Solicitud de Patente de Invención titulada: "PROCEDIMIENTO PARA LA  
PREPARACION DE COMPUESTOS BICICLICOS".**

**Solicitante: SB PHARMCO PUERTO RICO INC., Y NEUROCRINE  
BIOSCIENCES INC.**

**Nuestra Ref.: P2007/000167**

**SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN  
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 591**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto, según consta en la sustitución adjunta, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$420.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,

  
CARLOS R. OLARTE  
C.C. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$420.000 pesos

2  
243

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105200- -00003-0000

Fecha: 2008-07-09 16:00:02 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,992  
FECHA : JULIO 3 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 330595   | 03/07/2008 | 5,898,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 420,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 420,000.00  |

CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

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

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

rel

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-105200

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **591** DE

FECHA **30 DE ABRIL DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **30 DE JULIO 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  
4 November 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2004/094420 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07D 471/04**,  
487/04

(21) International Application Number:  
PCT/TB2004/001350

(22) International Filing Date: 7 April 2004 (07.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0308208.8 9 April 2003 (09.04.2003) GB  
60/485,322 7 July 2003 (07.07.2003) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **SB PHARMCO PUERTO RICO INC** [US/US]; CSC The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey, Puerto Rico, 00917 (US). **NEUROCRINE BIOSCIENCES INC** [US/US]; 10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANDREOTTI, Daniele** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **BERNASCONI, Giovanni** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **CASTIGLIONI, Emiliano** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **CONTINI, Stefania** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **DI FABIO, Romano** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **FAZZOLARI, Elettra** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **FERIANI, Aldo** [IT/IT]; GlaxoSmithKline

SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **GENTILE, Gabriella** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **MATTIOLI, Mario** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **MINGARDI, Anna** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **SABBATINI, Fabio** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **ST-DENIS, Yves** [CA/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT).

(74) Agent: **GIDDINGS, Peter John**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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.

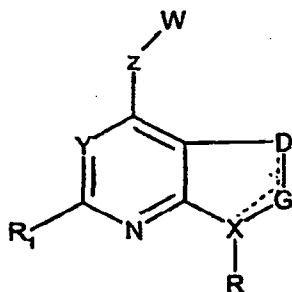
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: CONDENSED N-HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS CRF RECEPTOR ANTAGONISTS

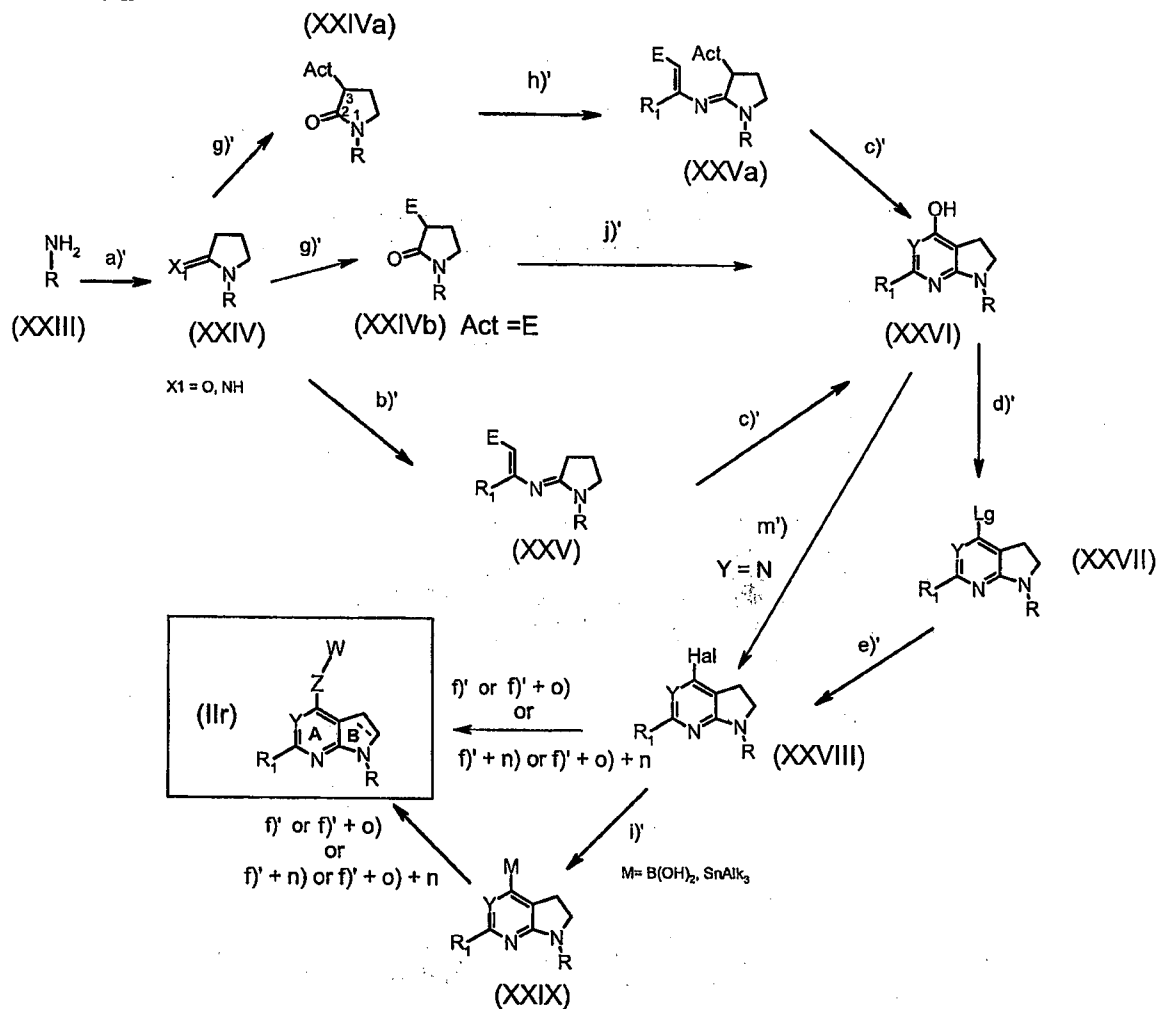


(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof (Formula (I)) wherein the dashed line may represent a double bond; R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 lkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R<sub>2</sub>, nitro, hydroxy, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, cyano and or a group Z; R<sub>1</sub> is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or cyano; D, G is -C- optionally substituted; X is carbon or nitrogen; Y is nitrogen or -C- optionally substituted; W is a 4-8 membered ring, which may be saturated or may

contain one to three double bonds, and in which: - one carbon atom is replaced by a carbonyl or S(O)<sub>m</sub>; and - one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or NR<sub>12</sub>, S(O)<sub>m</sub>, carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8 substituents; Z is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 8 R<sub>5</sub> groups or a phenyl ring, which may be substituted by 1 to 4 substituents; m is an integer from 0 to 2. to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of conditions mediated by corticotropin-releasing factor (CRF).

Scheme 2



in which:

- 5        step a') stands for the formation of the pyrrolidinone moiety of compounds (XXIV), which will form the cycle B present in the final compounds (IIr), by reacting the compounds (XXIII) with a reactive derivative of the butyric acid, such as 4-chlorobutyl chloride; followed by a cyclisation reaction in basic conditions (e.g. KOTBu);
- 10      step b') stands for amidine formation by reacting the compounds (XXIV) with a 3-aminocrotonate derivative and  $POCl_3$  when  $X_1$  is oxygen; or stands for alkylation of the amidine formation by reacting the compound (XXIV) with a butynoate derivative, when  $X_1$  is NH;
- 15      step c') stands for the cyclisation of the compounds (XXV) or (XXVa) in basic conditions (e.g. tBuOK) to give the hydroxy pyridine precursor of cycle A in the final compounds (IIr);
- step d') stands for the formation of a reactive derivative (i.e. a leaving group, Lg) of the hydroxy pyridine (for example selected in a group consisting of

207

- triflate, halogen, and mesylate) of compounds (XXVI) by reaction with, for example, triflic anhydride;
- 5      step e'      stands for nucleophilic displacement of the leaving group of compounds (XXVII) to give the halogenated compounds (XXVIII), preferably iodinated or brominated compounds;
- 10      step f'      stands for the arylation reaction with the suitable -Z-W derivative by a metal catalysed coupling reaction (for example a Buchwald reaction or a Suzuki coupling) procedure to give the final compounds (IIr); such -Z-W derivative may be suitably protected with a P group, as defined in Scheme 1,
- 15      step g'      stands for activation of carbon 3 by the addition of an electron-withdrawing group (e.g. acylation to give an ester group such as acylation with diethyl carbonate to give the ethyl ester derivative, E);
- 20      step h'      corresponds to step b)' when X1 is oxygen.
- 25      step i'      stands for a metal-halogen exchange reaction (with a suitable base, such as *n*-BuLi) followed by a trans-metalation reaction with a suitable metalating agent (such as a trialkylborate or a trialkylstannyl chloride);
- 30      step j'      stands for the cyclisation of the  $\beta$ -amidoester of formula (XXIVb) with a salt (e.g. hydrochloride) of a substituted amidine (such as acetamidine hydrochloride) in order to form the pyrimidine cycle A, when Y is N;
- 35      step m'      stands for conversion of the hydroxy group into an halogen by the halogenation reaction carried out using, for example, treatment with PO(Hal)<sub>3</sub>, wherein Hal is preferably chlorine.

25      In general, the starting compounds of formula (XXIII) are known compounds or may be prepared according to known methods in the literature.

30      The process of Scheme 2 is particularly convenient for the preparation of compounds of general formula (IV), (V), (VI).

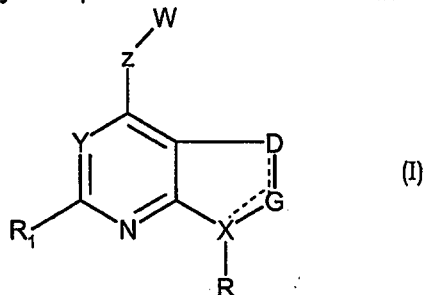
35      The compounds of general formula (XXIV), (XXIVb), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) are novel intermediates useful for the preparation of the CRF antagonists object of the present invention or other CRF antagonists, which may be conveniently prepared using such intermediates. Representative CRF antagonists which may be prepared using the above intermediates include, but are not limited to, those disclosed in the above cited Patent Applications: WO 95/10506, WO 95/33750, WO 02/08895 and WO 03/008412.

40      The above cited publications, including but not limited to patents and patent applications, are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

728

Claims

1. Compounds of formula (I) including stereoisomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof



wherein

the dashed line may represent a double bond;

R is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted by 1 to 4 groups J selected from:

halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, -C(O)R<sub>2</sub>, nitro, hydroxy, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, cyano or a group Z;

R<sub>1</sub> is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 thioalkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, halogen, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or cyano;

R<sub>2</sub> is a C1-C4 alkyl, -OR<sub>3</sub> or -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R<sub>4</sub> is hydrogen or C1-C6 alkyl;

R<sub>5</sub> is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -C(O)R<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> is a C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkoxy, C3-C7 cycloalkyl, hydroxy, halogen, nitro, cyano, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -C(O)R<sub>2</sub>;

R<sub>7</sub> is hydrogen, C1-C6 alkyl, halogen or halo C1-C6 alkyl;

R<sub>8</sub> is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or cyano;

R<sub>9</sub> is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or cyano;

R<sub>10</sub> is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or cyano;

R<sub>11</sub> is hydrogen, C3-C7 cycloalkyl, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or cyano;

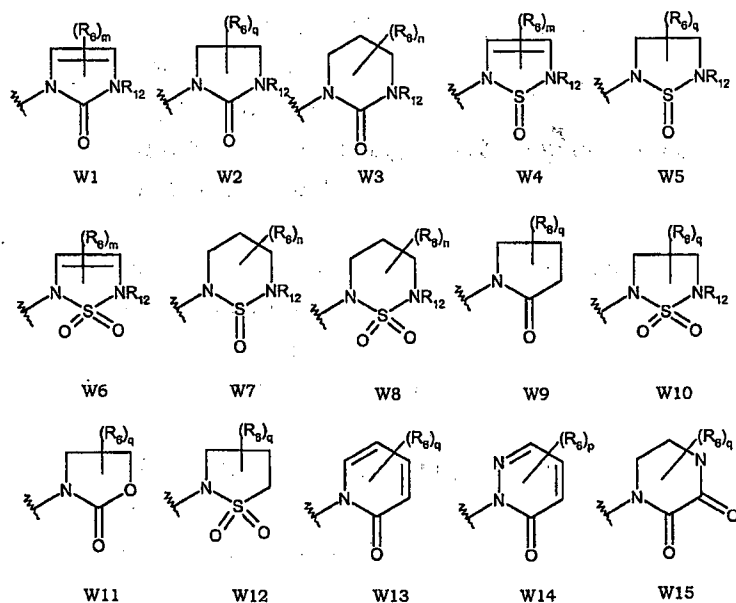
R<sub>12</sub> is R<sub>3</sub> or -C(O)R<sub>2</sub>;

D is CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> or is CR<sub>8</sub> when double bonded with G;

249

- G is  $CR_{10}R_{11}$  or is  $CR_{10}$  when double bonded with D or is  $CR_{10}$  when double bonded with X when X is carbon;  
 X is carbon or nitrogen;  
 Y is nitrogen or  $-CR_7$ ;  
 5 W is a 4-8 membered ring, which may be saturated or may contain one to three double bonds, and in which:  
 - one carbon atom is replaced by a carbonyl or  $S(O)_m$ ; and  
 - one to four carbon atoms may optionally be replaced by oxygen, nitrogen or  $NR_{12}$ ,  $S(O)_m$ , carbonyl, and such ring may be further substituted by 1 to 8  $R_6$  groups;  
 10 Z is a 5-6 membered heterocycle, which may be substituted by 1 to 8  $R_5$  groups or a phenyl ring, which may be substituted by 1 to 4  $R_5$  groups;  
 15 m is an integer from 0 to 2.

2. Compounds according to claim 1, in which W is selected among the following groups:



20

in which:

- W1 represents a 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one derivative;  
 W2 represents a imidazolidin-2-one derivative;  
 W3 represents a tetrahydropyrimidin-2(1H)-one derivative;  
 25 W4 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1-oxide derivative;  
 W5 represents a 1,2,5-thiadiazolidine 1-oxide derivative;  
 W6 represents a 2,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide derivative;  
 W7 represents a 1,2,6-thiadiazinane 1-oxide derivative;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**Carlos Olarte**  
Apoderado

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 07 105200 |
|        | Trámite    | 002       |
|        | Evento     | 001       |
|        | Actuación  | 430       |
|        | Oficio     | 10881     |
|        | Folios     | 008       |

|                                 |                                     |                               |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 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/EP2006/003480                   |                               |                                     |
| Fecha de Presentación Internal. | 06/04/2006                          |                               |                                     |

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 56 - 200
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 201 – 210
- 1.3. Prioridad: Presentada en Gran Bretaña el 08.14.05, bajo el número 0507195.6

**2. Objeto de la invención**

- Título de la solicitud: "Procedimiento para la preparación de compuestos bicíclicos".

Según las reivindicaciones 1-20 se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (la) que comprende reaccionar un compuesto de fórmula

(I) mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre y un derivado – NR''2R''3.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un método alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula 1a.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el procedimiento de la presente solicitud que es apropiado para la síntesis de compuestos de fórmula 1a

- Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/437

**3. Unidad de invención (artículo 25 D 486)**

- La presente solicitud presente varios tipos de invenciones, a saber:
  - 1. Reivindicaciones 1-2: reacción de aminación
  - 2. Reivindicaciones 3, 4, 8 y 9: reacción de halogenación
  - 3. Reivindicaciones 5-7: reacción de ciclización
  - 4. Reivindicaciones 10, 14-17: compuesto de fórmula (IX)

**4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20, literal d, D 486)**

El contenido de las reivindicaciones 18-20, que trata de “Un método para el tratamiento...”, no es patentable, debido a que se relaciona con métodos de tratamiento aplicados a seres humanos o a animales.

**5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)**

El contenido de las reivindicaciones 11-13, que trata de “El uso de un compuesto...”, no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

**6. 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 08.04.05, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

| Nº | Documento     | Título                                                                                | Fecha de Publicación |
|----|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO 2004094420 | “Compuestos N-heterocíclicos condensados y su uso como antagonistas del receptor CRF” | 04.11.04             |

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

- La publicación WO 2004094420 enseña en su esquema 2, el procedimiento de síntesis de compuestos antagonistas de CRF de fórmula (I). La reacción es una aminación catalizada por cobre usando un haluro como material de partida. De igual manera se revelan reacciones de ciclización y halogenación.
- La presente solicitud reivindica la síntesis de compuestos de fórmula (Ia) a partir de un haluro de fórmula (I), un catalizador de cobre y una aminación, así como los esquemas 1-5 y el compuesto de fórmula (IX)

Comparando elemento por elemento, se aprecia de manera clara que todos los elementos característicos de las reacciones que se pretende proteger se encuentran revelados en D1, afectando la novedad de la presente solicitud.

En conclusión el método que se reivindica y el compuesto de fórmula (IX) ya fueron revelados en el estado de la técnica y puede afectar la novedad de la presente solicitud.

8. Conclusión:

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

| Nº | Documento     | Reivindicaciones Afectadas | Requisito que Afecta |
|----|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO 2004094420 | 1-10, 14-17                | 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**Álix Carmenza Céspedes de Vergel**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 SET. 2009

|                              |                                        |
|------------------------------|----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No.<br>3270 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No.202024 |
|------------------------------|----------------------------------------|