

Señora Jefe
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-023846-00006-0000
Rec: 2004-02-01 15:45:51 Dep. 2004 NUEVAS CREACIONES
Vol. 2 PRELIMINAR
Evs: 1 RESOLUCIÓN
Act 444 RESOLUCIÓN Folio: 6

Re.: Expediente No. 01 23.846
Solicitud de Patente a nombre de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
Código 02 - 01 - 444

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta al Concepto Técnico No. 1738 contenido en su último oficio proferido dentro del mismo, dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Mi representada me ha dado precisas instrucciones de modificar el capítulo de reivindicaciones de la presente solicitud.

2. En consecuencia, al presente escrito acompaño el nuevo capítulo de reivindicaciones, respecto del que le solicito se sirva notar:

– El alcance del radical R se limita a halógeno; y

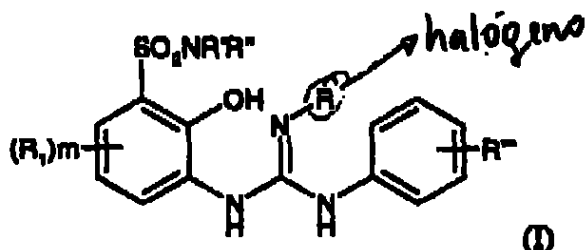
– El nivel inventivo de la solicitud es el grupo –OH en la posición orto. *orto frente a qué* ?

3. Las reivindicaciones 13 y 14 han sido suprimidas.

Le solicito se sirva agregar este escrito y su anexo al expediente y continuar con el trámite de la solicitud.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2978 del C.S.J.

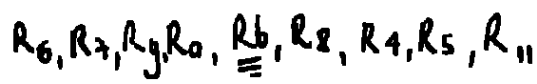
REVINDICACIONES**1. Un compuesto de la fórmula**

en la que:

R es halógeno

R' R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, NR₆R₇, OH, OR_a, alquilo de C₁₋₆, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, aril-alquenilo de C₂₋₄; cicloalquilo, cicloalquil-alquilo de C₁₋₆; heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, heteroaril-alquenilo de C₂₋₄, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄ y un resto heterocíclico-alquenilo de C₂₋₄, todos cuyos restos pueden estar sustituidos opcionalmente una a tres veces, independientemente, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consta de halógeno, nitro, alquilo de C₁₋₄, halosustituido, alquilo de C₁₋₄, amino, amina sustituida con mono- o di alquilo de C₁₋₄, OR_a, C(O)R_a, NR_aC(O) OR_a, OC(O)NR₆ R₇, hidroxilo, NR₆C(O)R_a, S(O)_mR_a, C(O)NR₆ R₇, C(O)OH, C(O)OR_a, S(O)_nNR₆R₇ y NHS(O)_nR_a; o los dos sustituyentes R₆ unidos forman un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido, y que contiene, además de alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, independientemente, 1 a 3 restos NR_a, O, S, SO o SO₂, cuyos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;

R'' ' se selecciona entre el grupo que consta de Y hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁₋₁₀, halosustituido, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀ halosustituido, azida, (CR₆R₈)_qS(O)_rR_a, (CR₆R₈)_qOR_a, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, ariloxi, aril-alquilo de C₁₋₄oxi, aril-alquenilo de C₂₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₄oxi, heteroaril-alquenilo de C₂₋₁₀, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico-alquenilo de C₂₋₁₀, (CR₆R₈)_q NR₄R₅, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)NR₄R₅, (CR₆R₈)_qC(O)N-R₄R₅, (CR₆R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R_a, (CR₆R₈)_qC(O)R₁₁, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)R₁₁.



$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, y $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; o dos restos Y juntos forman O- $(CH_2)_sO$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, tal que los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y heterocíclicoalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_1 se selecciona independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_{1-10} , alquilo de C_{1-10} halosustituido, alquenilo de C_{2-10} , alcoxi de C_{1-10} , alcoxi de C_{1-10} halosustituido, azida, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxilo, alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alquenilo de C_{2-10} , ariloxi, aril-alquilo de C_{1-4} oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo de C_{2-10} , heteroaril-alquilo de C_{1-4} oxi, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico-alquilo de C_{1-4} oxi, heterocíclico-alquenilo de C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, alquenilo de $C_{2-10}C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{11}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, alquenilo de $C_{2-10}C(O)R_{11}$, alquenilo de $C_{2-10}C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, y $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, o dos restos R_1 juntos forman O- $(CH_2)_sO$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, en el que los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 está sustituido en la posición 4 con un resto que retira electrones.

3.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que R_1 es halógeno, ciano o nitro.

4.- El compuesto según la reivindicación 3, en el que R_1 es halógeno.

5.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R_1 es independientemente flúor, cloro o bromo.

6.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y está monosustituido en la posición 2' o en la posición 3', o está disustituido en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico.

7.- El compuesto según la reivindicación 6, en el que (Y) es halógeno.

8.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que (Y) es independientemente flúor, cloro o bromo.

9.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que (R_b) es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con C(O)OH, o C(O)OR₂.

10.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es halógeno, n es 1 ó 2, R₁ es halógeno, m es 1 ó 2. y R_b es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ sustituido con C(O)OH, o C(O)OR₂.

11.- El compuesto según la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que conata de :

✓ N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N'',N''-dimetilamino-sulfonil)fenil]cianoguanidina;

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N'',N''-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)cianoguanidina;

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

✓ N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-fenil-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-metoximetil)-pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N''-isoxazolidinilaminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N''-isoxazolidinilaminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N''-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;

N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N''-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;

N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-tiomorfolinilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;

244
207 6

N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-
N'-(2-bromofenil)propilguanidina;
N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-oxidotiomorfoli-
no)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2,3-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-oxidotiomorfo-
lino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-metilpiperasi-
no)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-metilpi-
perazino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilmorfoli-
no)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilmorfo-
lino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N"-etil-2-(2-
etilpirrolidino)]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N"-etil-2-
(2-etilpirrolidino)]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
✓N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-car-
boxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
✓N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-
carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-
(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2-fenoxifenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoxi-
metil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil]cianoguanidina; y
✓N-(2-benzoxifenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-
metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil]cianoguanidina;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

12.- Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y
un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

242208
D2

[34] ARYL CYANOguanidines; POTASSIUM CHANNEL ACTIVATORS AND METHOD OF MAKING SAME

[75] Inventors: Karnad Atwal; John R. McCullough, both of Newtown, Pa.; Gary J. Grever, Stockton, N.J.

[73] Assignee: E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J.

[21] Appl. No.: 349,021

[22] Filed: May 8, 1989

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 230,209, Aug. 9, 1988, abandoned.

[51] Int. Cl.³ C07D 295/12; C07C 255/00; C07C 239/00

[52] U.S. Cl. 514/227.8; 514/235.8; 514/255; 514/315; 514/307; 514/609; 544/59; 544/106; 544/388; 546/153; 546/189; 558/419; 564/230

[58] Field of Search 564/230; 558/419; 544/59, 106, 388; 546/153, 190; 514/227.5; 540/451

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

Re. 31,344	3/1983	Petersen	514/349
3,976,643	8/1976	Diamond et al.	558/419
4,057,636	11/1977	Petersen	514/609
4,491,593	1/1985	Niemers et al.	558/419

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0150937	7/1985	European Pat. Off.
0155731	1/1987	European Pat. Off.
0271271	6/1988	European Pat. Off.

OTHER PUBLICATIONS.

S. D. Longman et al., Pharmacology, vol. 110, 1989, p. 45 (110:530a).
Petersen et al., "Synthesis and Hypotensive Activity of N-Alkyl-N'-Cyano-N'-Pyridylguanidines", Journal of Medicinal Chemistry, 1978, vol. 21, No. 8.
E. T. Hansen & H. J. Petersen, "Synthesis of N-Alkyl-N-Cyano-4-Pyridylguanidines from 4-Pyridylthiocarbamic Acid via N-Alkyl-N'-Pyridylthiourea, or

via 4-Pyridylthiourea, or via 4-Pyridylcyanaminothiocarbamic Acid", Synthetic Comm., 14(13), 1275-1283 (1983).

P. Siegl et al., "Effects of ATP-Sensitive Potassium Channel Modulators Glyburide and BRL 34915 on Ischemia-Induced Fibrillation in Isolated Rat Hearts", FASEB Journal, vol. 3, A3607 (1989).

Nigel Cook, "The Pharmacology of Potassium Channels and Their Therapeutic Potential", TIPS, vol. 9, p. 21-28, (1988).

M. Bacaner et al., "Potassium Channel Blockage: A Mechanism for Suppressing Ventricular Fibrillation", Proc. Nat'l Acad. Sci., U. S. A., vol. 83, 2223-2227. Med. Sciences (1986).

M. J. Kerr et al., "Suppression of Ventricular Arrhythmias After Coronary Artery Ligation by Flacidil, A Vasodilator Drug", J. Card. Pharm., vol. 7, 875-883 (1985).

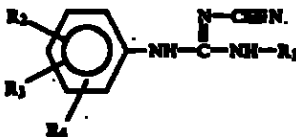
Primary Examiner—Mukund J. Shah

Assistant Examiner—Edward C. Ward

Attorney, Agent, or Firm—Theodore R. Furman, Jr.

[57] ABSTRACT

Novel compounds of the formula



and tautomers thereof, wherein at least one of R2, R3 and R4 is a strong electron withdrawing group, are disclosed. These compounds possess potassium channel activating activity and, as such, are useful as antihypertensive agents. Advantageously, the compounds of the present invention have shown less cardiac effects than known potassium channel activators.

Also disclosed is a process for preparing these and other compounds.

36 Claims, 2 Drawing Sheets

The Effect of Intravenously Administered (0.5 mg/kg) of Compound 8.1 (mg/kg) on Hemodynamic Variables Before and After 1.5% Cocaine in Anesthetized Dogs

	Pre Cocaine		Post Cocaine		15 min Post Cocaine					
	Pre Cocaine	Post Cocaine	Pre Cocaine	Post Cocaine	0	15	30	45	60	75
Mean Arterial Pressure (mmHg)										
Vehicle (n=6)	112±5	104±5	97±5	95±5	95±5	95±5	95±5	95±5	95±5	95±5
Flacidil (n=6)	108±5	112±5	105±5	105±5	105±5	105±5	105±5	105±5	105±5	105±5
Cocaine (n=6)	104±5	104±5	104±5	104±5	104±5	104±5	104±5	104±5	104±5	104±5
Heart Rate (beats/min)										
Vehicle (n=6)	142±10	142±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10
Flacidil (n=6)	142±10	142±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10
Cocaine (n=6)	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10	138±10
Stroke Volume (ml/min)										
Vehicle (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flacidil (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cocaine (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

All values are mean ± SE.
* Significantly different from its respective pre-cocaine value (p<0.05).
* Significantly different from its respective vehicle group value (p<0.05).

EXAMPLE 22

N-Cyano-N'-(4-[[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]phenyl)-N''-(1,2,2-trimethylpropyl)guanidine.

EXAMPLE 23

N-Cyano-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-5-oxo-2-naphthalenyl)-N''-(1,2,2-trimethylpropyl)guanidine.

EXAMPLE 24

N-Cyano-N'-(1,1-dimethylethyl)-N''-(1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1-oxo-6-isoquinolyl)guanidine.

EXAMPLE 25

N-Cyano-N'-(1,1-dimethylpropyl)-N''-[3-(methylsulfonyl)phenyl]guanidine.

EXAMPLE 26

N-Cyano-N'-(1,1-dimethylpropyl)-N''-3-(methylsulfonyl)phenyl]guanidine.

EXAMPLE 27

N-(3-Chloro-4-nitrophenyl)-N'-cyano-N''-(1,1-dimethylethyl)guanidine.

EXAMPLE 28

N-Cyano-N'-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-N''-(1,1-dimethylethyl)guanidine.

EXAMPLE 29

N-Cyano-N'-(4-cyano-3-methoxyphenyl)-N''-(1,2,2-trimethylpropyl)guanidine.

EXAMPLE 30

N-(3-Chloro-4-cyanophenyl)-N'-cyano-N''-(1,1-dimethylethyl)guanidine.

EXAMPLE 31

N-Cyano-N'-(1-cyclohexylethyl)-N''-[2-(trifluoromethyl)phenyl]guanidine.

EXAMPLE 32

N-Cyano-N'-(4-cyanophenyl)-N''-(2-cyclohexyl-1-methylethyl)guanidine.

EXAMPLE 33

Mongrel dogs of either sex (10-17 kg) were anesthetized with intravenous sodium pentobarbital (30 mg/kg) and a catheter was placed into the right femoral artery for collection of blood samples. A Millar Mikrotip catheter pressure transducer was placed into the left femoral artery and was advanced into the aortic arch for the measurement of arterial blood pressure. An endotracheal tube was placed into the trachea and the animals were artificially respired such that oxygenation was maintained.

A left thoracotomy was performed at the fifth intercostal space and the heart was exposed. The LCX was isolated proximal to its first branch and a silk suture was placed around it for later occlusion. In all animals a bent 27 gauge needle with an attached catheter was inserted into the LCX distal to the occluder for intracoronary (I.C.) infusions of drug. A catheter was placed into the left atrial appendage for dye and radioactive microsphere injection.

The animals were allowed to stabilize for 5-10 minutes at which time an arterial blood sample was removed anaerobically for measurement of blood gases

using a Radiometer (ABL3, Copenhagen) blood gas analyzer. Arterial blood pressure, heart rate and ECG were measure. All animals were subjected to LCX occlusion for 90 minutes. Before occlusion, the animals were divided into 3 groups: 1) Animals given piroxicam (0.9 µg/kg/min, I.C., n=6) starting 10 minutes before LCX occlusion. 2) Animals given cromakalim (0.1 µg/kg/min, I.C., n=6) starting 10 minutes before LCX occlusion. 3) Vehicle control animals for groups 1 and 2 (n=9). At 90 minutes after the initiation of occlusion, the LCX was reperfused. The reperfusion was continued for a total of 5 hours at which time the LCX was cannulated and perfused at the animals' existing pressure with Ringer's lactate for determination of the area at risk. Patent blue violet dye (1 mg/kg of a 10 mg/ml solution) was injected into the left atrial catheter and the heart was quickly excised.

The atria were trimmed away leaving only the ventricles. The ventricles were then cut transversely into 0.5 cm slices. The borders of the area at risk (no dye) were delineated and separated and the slices were incubated at 37° C. for 30 minutes in a 1% solution of 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride in phosphate buffered saline. The ventricular slices were then dried and both sides were carefully traced onto clear transparencies. The area at risk and the infarcted region were demarcated on the transparencies. These tracings were transferred to paper and the areas of interest were measured using planimetric techniques. The infarct size was expressed as a percent of the left ventricular (LV) area at risk.

The number of animals which fibrillated during reperfusion were enumerated in each group. No animals fibrillated during LCX occlusion. Ectopic beats were counted when the P wave was dissociated from the QRS complex.

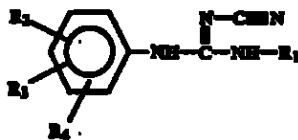
Changes in hemodynamic, blood flow, and infarct size variables were analyzed using an analysis of variance. Multiple comparisons were done using the Newman-Keuls test. For the determination of differences in the frequency of animals fibrillating during reperfusion, the Fisher exact test was used. All values are expressed as mean±SE.

As can be seen in Table 1 of FIG. 1, none of the drug treatments had a major effect on arterial blood pressure or heart rate. Despite the lack of hemodynamic effects, both piroxicam and cromakalim were observed to significantly reduce infarct size expressed as a percent of the area at risk (FIG. 2). The number of ectopic beats (number/minute) at various times during the reperfusion period are also shown on Table 1. At several times during the reperfusion, both cromakalim and piroxicam significantly reduced the frequency of ectopy. The frequency of reperfusion fibrillation in each respective treatment group is shown in Table 2 of FIG. 3. Seventy eight percent of vehicle treated animals fibrillated compared with seventeen percent in each of the drug treated groups. These differences were significant using the Fisher exact test.

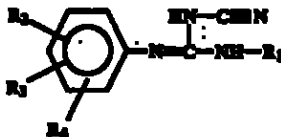
What is claimed is:

1. Compounds having the formula

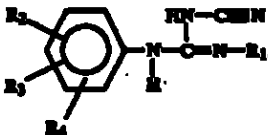
213
209



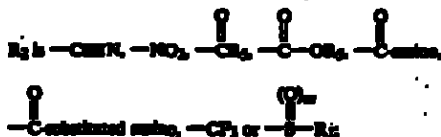
and its possible tautomers



and



including pharmaceutically acceptable salts wherein R_1 is alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or cycloalkylalkyl;



R_2 and R_4 are each independently selected from $-R_2$ hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, halo, alkoxy, $-NHalkyl$, $-N(alkyl)_2$, $-S-alkyl$, $-O-arylalkyl$, $-S-arylalkyl$ or $-S-aryl$, $-O-aryl$, $-NHarylalkyl$.

2 A compound of claim 1 wherein R_1 is alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl; R_2 is $-C\equiv N$, NO_2 , CF_3 .



R_3 and R_4 are independently selected from hydrogen, alkyl, or alkoxy.

2 A compound of claim 1 wherein R_1 is t -butyl, t -pentyl or sec -3,3-dimethylbutyl; R_2 is $C\equiv N$; and R_3 and R_4 are H.

4 A compound of claim 1 having the name 4-[[[(cyanolimino)](1,2,2-trimethylpropyl)amino]methylamino]benzonitrile.

5 A compound of claim 1 having the name N' -cyano- N -(4-nitrophenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

6 A compound of claim 1 having the name N'' -cyano- N -(3-nitrophenyl)- N' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

7 A compound of claim 1 having the name N'' -cyano- N -(2-nitrophenyl)- N' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

8 A compound of claim 1 having the name 3-[[[(Cyanolimino)](1,2,2-trimethylpropyl)amino]methylamino]benzonitrile.

9 A compound of claim 1 having the name N'' -cyano- N -(4-cyanophenyl)- N' -(1,1-dimethylethyl)-guanidine.

10 A compound of claim 1 having the name N'' -cyano- N -(4-cyanophenyl)- N' -(1,1-dimethylpropyl)-guanidine.

11 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-cyanophenyl)- N'' -cyclohexylguanidine.

12 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-cyanophenyl)- N'' -(1-cyclohexylethyl)-guanidine.

13 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-cyanophenyl)- N'' -(1-phenylethyl)-guanidine.

14 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-cyanophenyl)- N'' -(phenylmethyl)-guanidine.

15 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-(trifluoromethyl)phenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

16 A compound of claim 1 having the name N -(4-acetylphenyl)- N' -cyano- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

17 A compound of claim 1 having the name 4-[[[(cyanolimino)](1,2,2-trimethylpropyl)amino]methylamino]benzoic acid, ethyl ester.

18 A compound of claim 1 having the name 4-[[[(cyanolimino)](1,2,2-trimethylpropyl)amino]methylamino]- N -methylbenzamide.

19 A compound of claim 1 having the name 4-[[[(cyanolimino)](1,2,2-trimethylpropyl)amino]methylamino]- N -(phenylmethyl)benzamide.

20 A compound of claim 1 having the name 4-[[[(cyanolimino)](1,2,2-trimethylpropyl)amino]methylamino]- N,N -dimethylbenzamide.

21 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-(1-piperidinylcarbonyl)phenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

22 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

23 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-(4-thiomorpholinylcarbonyl)phenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

24 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-(4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl)carbonyl)phenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

25 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(3,6,7,8-tetrahydro-5-oxo-2-naphthalenyl)- N'' -(1,2,2-trimethylpropyl)-guanidine.

26 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(1,1-dimethylethyl)- N'' -(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-1-oxo-6-isoquinolyl)-guanidine.

27 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(1,1-dimethylpropyl)- N'' -3-(methylsulfonyl)-phenyl)-guanidine.

28 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(1,1-dimethylpropyl)- N'' -3-(methylsulfonyl)-phenyl)-guanidine.

29 A compound of claim 1 having the name N -(3-chloro-4-nitrophenyl)- N' -cyano- N'' -(1,1-dimethylethyl)-guanidine.

30 A compound of claim 1 having the name N -cyano- N' -(4-fluoro-3-nitrophenyl)- N'' -(1,1-dimethylethyl)-guanidine.

31. A compound of claim 1 having the name N-cyano-N'-(4-cyano-3-methoxyphenyl)-N''-(1,2,2-trimethylpropyl)guanidine.

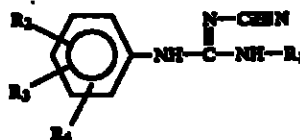
32. A compound of claim 1 having the name N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-N'-cyano-N''-(1,1-dimethylethyl)guanidine.

33. A compound of claim 1 having the name N-cyano-N'-(1-cyclohexylethyl)-N''-(2-(trifluoromethyl)phenyl)guanidine.

34. A compound of claim 1 having the name N-cyano-N'-(4-cyanophenyl)-N''-(2-cyclohexyl-1-methylethyl)guanidine.

35. A composition useful in reducing blood pressure in a mammal and having decreased cardiac effects, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and an

antihypertensively effective amount of a compound of the formula



including tautomeric forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R, R₁, R₂, and R₃ and R₄ are as defined in claim 1.

36. A method of reducing blood pressure in a mammal comprising administering an effective amount of the composition of claim 35.

• • • • •

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

215
211

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

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Germán Castillo Grau
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

Oficio N° 2753

REFERENCIA	Radicación	01 23846
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	007

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 23846, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

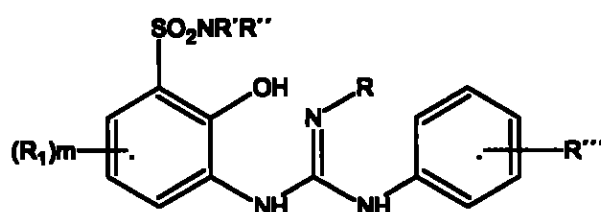
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 109 y 4 a 22 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 23 a 102.
- Las cláusulas 1 a 14 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 103 a 108.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1349, que se encuentra en el folio 117.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 18/05/2001 que se encuentra en los folios 118 a 176 que contiene la copia de la solicitud mediante la cual se reivindica prioridad.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/192,132 de 24/03/2000 en los folios 123 a 176.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 24/09/2003, que se encuentra en los folios 179 y 180.
- El primer examen de fondo efectuado a la solicitud de No. 1738 que se encuentra en los folios 182 a 205.
- El memorial de respuesta al primer examen técnico de fondo, allegado en la fecha 07/02/2007 que se encuentra en los folios 206 a 211.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

La solicitud hace referencia a un ***"Antagonistas de receptores de IL-8"***.

- **Reivindicaciones 1 a 11:**

Se reivindica un compuesto que responde a la fórmula (I):



En particular se reclama la siguiente serie de compuestos:

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N'',N''-dimetilamino-sulfonyl)fenil]cianoguanidina

N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoxi-metil)pirrolidin-1-il]aminosulfonyl]fenil]cianoguanidina

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonyl]fenil]cianoguanidina

N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonyl]fenil]cianoguanidina

N-(2-benzoxifenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonyl]fenil]cianoguanidina

Entre otros...

• Reivindicación 12:

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/17 de la Clasificación Internacional de Patentes.

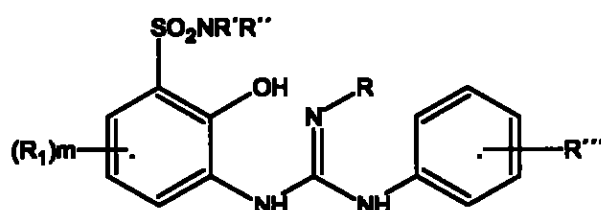
3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

- Esta Dependencia continúa señalando que la objeción de claridad en torno al objeto reivindicado se basa en el hecho de la falta de concisión y suficiencia en la sustentación contemplada en el artículo 30 de la norma andina, el que establece como uno de los corolarios para la presentación de una solicitud de patente que el capítulo reivindicatorio debe encontrar sustentación suficiente en el aparte descriptivo y además debe definir con claridad y concisión la materia que se desea proteger.

En este sentido continúa señalándose la falta de precisión que presenta el capítulo reivindicatorio, porque incluye connotaciones diversas en torno a la

definición de los radicales: R' , R'' , R''' , R_1 , hecho este que permite obtener compuestos que ostentan mayor complejidad química y estructural que los definidos por la fórmula (I).



Si bien es cierto, todos los compuestos presentan la estructura central de la

guanidina la complejidad química de la estructura sustituida por fenol y fenilo no es la suficiente como para definir todos los compuestos que se obtienen una vez se efectúan las correspondientes sustituciones sobre los radicales R' , R'' , R''' y R_1 .

Ya se había señalado que no se trataba del mismo compuesto cuando el radical $R'R''$ correspondía al tipo arilo que cuando el radical correspondía a los de tipo heteroarilo, porque cuando un radical compromete sustituciones de esta índole, se tienen en cuenta todos aquellos radicales derivados de la estructura heteroatómica enlazada a un ciclo las que se clasifican en atención al número de átomos que componen los anillos y a los heteroátomos: número y tipo de ellos que comprenden y en tal sentido el término se hace tan amplio como dicta la clasificación a continuación señalada:

- 1) **Análogos heterocíclicos del ciclopropano:** azirinas, aziridina, oxirano, tlrano, diazireno y diazidirina, oxaziridina.
- 2) **Análogos heterocíclicos de ciclobutano:** azetidina, azetidinas, oxeteno y oxetano, oxetanonas, tiete y tletano.
- 3) **Anillos heterocíclicos de cuatro miembros con dos heteroátomos:** dioxetano y ditietanos.
- 4) **Análogos heterocíclicos del ciclopentadieno con un heteroátomo:** pirrol, furano, tiofeno.
- 5) **Sistemas de anillos fusionados que incluyen a los anillos de pirrol, furano y tiofeno:** indol, isoindol, indolizina y ciclazina, benzofurano, dibenzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno.
- 6) **Análogos heterocíclicos del benceno con un heteroátomo:** piridina, sales de pirrilo, piranos, pironas.
- 7) **Análogos heterocíclicos del naftaleno con un heteroátomo:** quinolina, isoquinolina, quinolizina, acridina y fenantridina, sales de benzopirrilo y benzopiranos.
- 8) **Compuestos con dos heteroátomos en un anillo de cinco miembros:** pirazol e imidazol, isoxazol y oxazol, isotiazol y tiazol, dioxol, dioxolano.

- 9) **C mpuestos con dos heteroátomos en su anillo de seis miembros:** piridazina, pirimidina, pirazinas, oxazinas y tiazinas, dioxanos.
- 10) **Compuestos con más de dos heteroátomos:** purinas, pteridinas, triazinas, sidnonas, benzotriazoles.
- 11) **Compuestos heterocíclicos con anillos de siete o más miembros:** borepina, azepina, diazepina, oxepina, tiepina.
- 12) **Heterociclos con anillos mayores:** azocinas y azotinas.

En consecuencia, nuevamente se precisa la necesidad de manejar un lenguaje químico específico, de tal suerte que pueda determinarse el verdadero alcance de la invención reclamada.

- Nuevamente se señala que del estudio de los radicales primarios R', R'', R''' y R₁, se encuentra que existe gran variedad de radicales secundarios que forman parte de las connotaciones señaladas para los sustituyentes en mención, sin embargo en ningún momento se definieron los significados químicos que toma cada uno de los radicales: R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁. Es por ello que se requiere al interesado por segunda vez para que determine con claridad el alcance real de su invención, teniendo en cuenta que el límite entre la materia novedosa e inventiva y aquella contemplada en el estado del arte lo determinan únicamente las cláusulas reivindicatorias.
- Por otro lado, si se efectuaran las combinaciones de todas las posibles sustituciones contempladas a lo largo de las cláusulas 1 a 10 se obtendría una gama de compuestos que no encuentra representatividad única bajo el núcleo básico de la fórmula (I), dada la menor complejidad química que presenta la misma con respecto a la obtenida con las sustituciones.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 24.03.2000-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9729743	"IL-8 receptor antagonists"	21/08/1997
D2	US5011837	"Aryl cyanoguanidines: potassium channel activators and method of making same"	30/04/1991

Anterioridad D1 y D2 en los folios 182 a 198 y 212 a 215.

6. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

7. Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Como ya se había evidenciado en el requerimiento técnico de fondo No. 1738, no obstante las objeciones de claridad formuladas por este Despacho, existe en el estado de la técnica una publicación química que hace referencia a la estructura básica de fórmula (I) plasmada en la cláusula Independiente (1), que si bien no contempla todas las connotaciones formuladas en torno a los radicales R' , R'' , R''' y R_1 , si revela un núcleo estructural análogo al que presenta la solicitud en estudio.

Es importante señalar que el interesado en su comunicado de respuesta - memorial de 07/02/207 - no armoniza el lenguaje químico para definir las connotaciones de radicales de tipo heterocíclico y tampoco define con precisión el alcance de las sustituciones de orden secundario R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{10} , R_{11} . Y es por este carácter general y elemental de la fórmula reclamada y por la falta de sustento en torno al aporte novedoso e inventivo que se hace estado de la técnica, que nuevamente se traslada la afectación ejercida la anterioridad D1 sobre el requisito de altura inventiva.

En la oportunidad jurídica se señaló que el documento D1 hacía referencia a compuestos que presentaban el núcleo estructural:

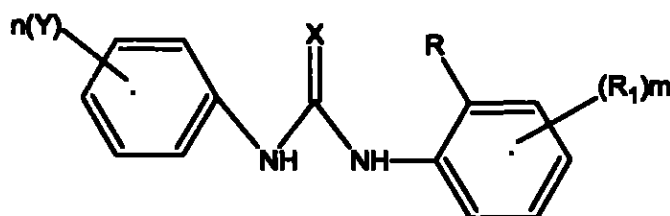


Ilustración 1. Fórmula (I) anterioridad WO9729743

Donde X es oxígeno o azufre

$n(Y)$ puede ser $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_b$ en donde q puede ser cero y R_b es alquilo, arilo., alquenilo.

$(R_1)m$ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_1-C_{10} , entre otros.

Y al efectuar la comparación correspondiente elemento por elemento en cada una de las fórmulas, se encuentra que es posible, a partir de la materia divulgada en la anterioridad D1, derivar los compuestos reclamados por la solicitud en estudio.

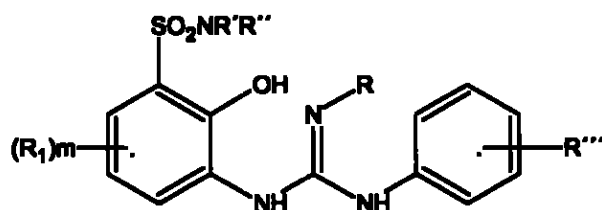


Ilustración 2. Fórmula (I) solicitud en estudio

Si bien es cierto existen algunas diferencias en cuanto a las sustituciones que presenta el radical fenilo y el fenol, la mayor parte de las características esenciales de la fórmula química se encuentran reveladas por la anterioridad en comento. Así las cosas esta Dependencia observa que la altura inventiva de la materia reclamada se ve afectada al tenor de la divulgación hecha por el documento D1.

Y si se combina la materia relacionada en la anterioridad D1 con aquella que presenta la anterioridad D2, que enseña sobre estructuras de fórmula:

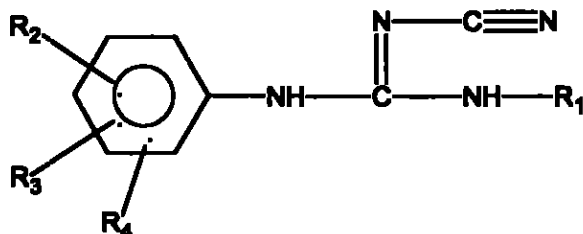


Ilustración 3. Fórmula de la anterioridad US5011837

Cuyos radicales toman las siguientes connotaciones:

R_1 es arilo o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo o cicloalquil-alquilo.

R_2 puede ser: $\text{---}\overset{\text{(O)}_m}{\underset{\text{||}}{\text{S}}}\text{---}\text{R}_1$

R_3 y R_4 pueden ser independientemente seleccionados entre $-\text{H}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, halo, alcoxi, entre otros.

Como se observa con palpables las analogías estructurales que existen entre los compuestos que se presentan en las anterioridades D1 y D2 y la materia reclamada por la solicitud. Por ello esta Dependencia nuevamente objeta el nivel inventivo de la misma, por cuanto a partir de las enseñanzas de las publicaciones relacionadas es posible predecir la materia aquí reclamada y es en este punto en donde la actividad inventiva que envuelve el diseño de compuestos derivados de difenil-guanidinas se encuentra afectado, más si se tiene en cuenta la falta de claridad en torno a las sustituciones secundarias relacionadas con los radicales R' , R'' y R''' .

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9729743	1 a 12	Nivel Inventivo
D2	US5011837	1 a 12	Nivel Inventivo

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 la notificación de la presente comunicación. Se reitera que 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 la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 01 MAR. 2007.

CONCEPTO TÉCNICO Número 0308	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--	--

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-23846	Fecha de presentación	26/03/2001
Nº Prioridad	US60/192.132	Fecha de Prioridad	24/03/2000

Palabras clave	Antagonistas IL-8	Guanidinas
----------------	-------------------	------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA
A61K31/17

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES	
Patente Original	WO0172960

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO9729743	Nivel Inventivo	1 a 12

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. Afectadas

Observaciones

Fecha del examen	03/11/2006