

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 62, Piso 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

108 $\frac{1}{3}$
146

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 81032977 00003002 Folios: 3
Fecha (RIB): 2003-01-29 17:10:25
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. 01.032.977.

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

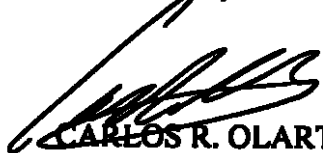
"INHIBIDOR DE INTERCAMBIADOR DE SODIO-
HIDROGENO DE TIPO 1".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 522**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 335.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 41687 del año 2002.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79'782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 335.000 pesos
FTT/ P2001/000017 200103.DOC

109 147
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,091
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01032977 00000002
Fecha (MD): 2003-01-23 17:10:26 Folios: 3
Tramite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 338 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
	TOTAL :	\$ 318,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PEBOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

417 : 840176089-2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3 - 1,339
FECHA : ENERO 10 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 3
Radicacion: 01032977 00000002
Fecha (AMB): 2003-01-29 17:10:26
Tramite: 000 PATENTES D I REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS DIRECCIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8285310	10/01/2003	15,970,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50015-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	990 VALOR COMPLETO TARIFA ABO ANT
		TOTAL : \$ 17,000.00

SOM: DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EFECTUANTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

111

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-32977

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 522, DE
FECHA 28 DE NOVIEMBRE DE 2002, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR
LA LEY EXPIRA EL 25 DE FEBRERO DE 2003.**

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 calga 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**

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

112 12/0

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: C07D 249/06, A61K 31/475, 31/495, 31/41, 31/415, 31/425, 31/47, C07D 521/00, 231/14, 401/04, 403/04, 417/04, 405/04, 413/04, 409/04	A1	(11) International Publication Number: WO 99/43663 (43) International Publication Date: 2 September 1999 (02.09.99)
(21) International Application Number: PCT/IB99/00206 (22) International Filing Date: 5 February 1999 (05.02.99) (30) Priority Data: 60/076,362 27 February 1998 (27.02.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). (72) Inventors; and (78) Inventors/Applicants (for US only): HAMANAKA, Ernest, S. [CA/US]; Pfizer Inc., Groton Plant & Research Cen- ter, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). GUZ- MAN-PEREZ, Angel [MX/US]; Pfizer Inc., Groton Plant & Research Center, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). RUGGERI, Roger, B. [US/US]; Pfizer Inc., Groton Plant & Research Center, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). WESTER, Ronald, T. [US/US]; Pfizer Inc., Groton Plant & Research Center, Eastern Point Road, Gro- ton, CT 06340 (US). MULARSKI, Christian, J. [US/US]; Pfizer Inc., Groton Plant & Research Center, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).	(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., Patent Dept., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: N-[(SUBSTITUTED FIVE-MEMBERED DI- OR TRIAZA DIUNSATURATED RING)CARBONYL] GUANIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ISCHEMIA (57) Abstract NHE-1 inhibitors, methods of using such NHE-1 inhibitors and pharmaceutical compositions containing such NHE-1 inhibitors. The NHE-1 inhibitors are useful for the reduction of tissue damage resulting from tissue ischemia.		

WO 94/26709 discloses guanidine derivatives as inhibitors of (Na⁺/H⁺) exchange in cells.

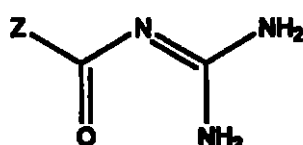
PCT/JP97/04850 application published on June 25, 1998 discloses N-
 5 [(substituted five-membered heterocaryl)carbonyl]guanidine compounds which are
 stated to be useful as inhibitors of Na⁺/H⁺ exchange and consequently effective for
 the treatment of various diseases such as hypertension, arrhythmia, angina pectoris,
 myocardial infarct, arteriosclerosis, and complications of diabetes.

Thus, there is clearly a need and a continuing search in this field of art for
 treatments for perioperative myocardial ischemia.

10

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to a compound of Formula I



Formula I

15 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or
 of said prodrug wherein

Z is carbon connected and is a five-membered, diaza, diunsaturated
 ring having two contiguous nitrogens, said ring optionally mono-, di-, or tri-
 substituted with up to three substituents independently selected from R¹, R²
 20 and R³;

or

Z is carbon connected and is a five-membered, triaza, diunsaturated
 ring, said ring optionally mono- or di-substituted with up to two substituents
 independently selected from R⁴ and R⁵;

25 wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen,
 hydroxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylthio, (C₃-C₄)cycloalkyl, (C₃-
 C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, mono-N-
 or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, M or M(C₁-C₄)alkyl, any of said previous (C₁-
 C₄)alkyl moieties optionally having from one to nine fluorines; said (C₁-C₄)alkyl
 30 or (C₃-C₄)cycloalkyl optionally mono- or di-substituted independently with

114 127

hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl; and said (C₂-C₄)cycloalkyl optionally having from one to seven fluorines;

5 wherein M is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to
10 four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

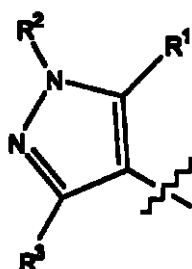
said M is optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon or nitrogen with up to three substituents independently selected from R⁶, R⁷ and R⁸, wherein one of R⁶, R⁷ and R⁸ is optionally a partially saturated, fully saturated,
15 or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen optionally substituted with (C₁-C₄)alkyl and additionally R⁶, R⁷ and R⁸ are optionally hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkyl, formyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoyloxy, (C₁-C₄)alkanoylamino,
20 (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkynyl or (C₃-C₇)cycloalkenyl,

25 wherein said (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkanoyl, (C₁-C₄)alkylthio, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino or (C₃-C₇)cycloalkyl R⁶, R⁷ and R⁸ substituents are optionally mono- substituted independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkanoyloxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino,
30 sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, nitro, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-

N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl or optionally substituted with one to nine fluorines.

A preferred group of compounds, designated the A group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein Z is

5



- R¹ and R² are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₄)alkyl, said (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with from one to nine fluorines, said R¹ and R² substituents optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl or (C₁-C₄)alkylsulfonyl; and
- R² is unsubstituted (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl; or R² is phenyl, phenyl(C₁-C₄)alkyl, pyridyl or pyrimidinyl or a bicyclic ring consisting of two fused five and/or six membered rings taken independently optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said R² substituent optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or sulfonamido, said (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with from one to nine fluorines or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the A Group of compounds designated the B Group, contains those compounds wherein

- R¹ is (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl;
 R² is phenyl, optionally mono- or di-substituted; and
 R³ is hydrogen or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

116 124

EXAMPLE 15FF**(1,5-Diphenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)guanidine hydrochloride**

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 8.5 (bs, 4H).

5 APCIMS 306 [M+1]⁺

EXAMPLE 15GG**(1,4-Dimethyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)guanidine hydrochloride**

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.1 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.4-7.6 (m, 5H), 8.5 (bs, 2H), 8.8 (bs, 2H), 11.1 (bs, 1H).

10 APCIMS 258 [M+1]⁺

EXAMPLE 15HH**[3-Methyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine hydrochloride**

23% yield

15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.62 (s, 3H), 8.07 (m, 2H), 8.22 (t, J=7.8, 1H), 8.36 (d, J=7.8, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.20 (d, J=8.8, 1H), 9.27 (d, J=5.2, 1H).

APCIMS 296 [M+1]⁺

EXAMPLE 15II**[1-(isoquinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine hydrochloride**

83% yield

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.49 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.58 (m, 6H), 9.50 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 12.38 (s, 1H).

APCIMS 295 [M+1]⁺

EXAMPLE 16A**[5-Cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine dihydrochloride**

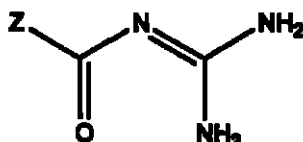
25 A mixture of 5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (4.08 g, 14.6 mmol) and 25 ml SOCl₂ was heated to reflux for 1 hour. The excess SOCl₂ was removed *in vacuo* via codistillation with toluene. The solid residue was added portionwise over 45 minutes to a vigorously stirred 40 °C solution of guanidine hydrochloride (5.02 g, 52.6 mmol) in 59 ml of 2 N NaOH and 29 ml THF.

30 The resulting mixture was heated at reflux for 1 hour and then cooled to 23 °C. The organic solvent and 40 ml of the H₂O were removed *in vacuo*. The tan solid that precipitated was filtered and washed with 2X5 ml portions of cold H₂O. This solid was

117 125

CLAIMS

1. A compound having the Formula I



5

Formula I

a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug, wherein

10 Z is carbon connected and is a five-membered, diaza, diunsaturated ring having two contiguous nitrogens, said ring optionally mono-, di-, or tri-substituted with up to three substituents independently selected from R¹, R² and R³;

or

15 Z is carbon connected and is a five-membered, triaza, diunsaturated ring, said ring optionally mono- or di-substituted with up to two substituents independently selected from R⁴ and R⁵;

wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylthio, (C₃-C₄)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, M or M(C₁-C₄)alkyl, any of said previous (C₁-C₄)alkyl moieties optionally having from one to nine fluorines; said (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₄)cycloalkyl optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl or 20 mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl; and said (C₃-C₄)cycloalkyl optionally having from one to seven fluorines;

wherein M is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring 30 consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated

118

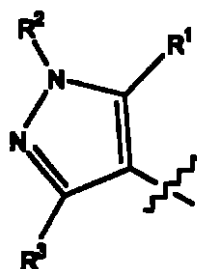
12/6

three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

- said M is optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon or nitrogen with up to three substituents independently selected from R^6 , R^7 and R^8 , wherein one of R^6 , R^7 and R^8 is optionally a partially saturated, fully saturated, or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen optionally substituted with (C₁-C₄)alkyl and additionally R^6 , R^7 and R^8 are optionally hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkyl, formyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoyloxy, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkynyl or (C₃-C₇)cycloalkenyl,

- wherein said (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkanoyl, (C₁-C₄)alkylthio, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino or (C₃-C₇)cycloalkyl R^6 , R^7 and R^8 substituents are optionally mono- substituted independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkanoyloxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, nitro, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl or optionally substituted with one to nine fluorines.

2. A compound as recited in claim 1 wherein Z is



R¹ and R³ are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₄)alkyl, said (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with from one to nine fluorines, said R¹ and R³ substituents optionally mono- or di-
substituted independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl or (C₁-C₄)alkylsulfonyl; and

R² is unsubstituted (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl; or R² is phenyl, phenyl(C₁-C₄)alkyl, pyridyl or pyrimidinyl or a bicyclic ring consisting of two fused five and/or six membered rings taken independently optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said R² substituents optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or sulfonamido, said (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with from one to nine fluorines or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound as recited in claim 2 wherein

20 R¹ is (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl;

R² is phenyl, optionally mono- or di-substituted; and

R³ is hydrogen or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. A compound as recited in claim 1 wherein the compound is

[1-(2-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

25 [5-methyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

120 12/8

[5-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; or
[5-cyclopropyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine or the
pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A compound as recited in claim 3 wherein

5 R^2 is 2-chlorophenyl; and

R^1 is methyl or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound as recited in claim 3 wherein

R^2 is 2-trifluoromethylphenyl; and

R^1 is methyl or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 7. A compound as recited in claim 3 wherein

R^2 is phenyl; and

R^1 is ethyl or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. A compound as recited in claim 3 wherein

R^2 is 2-trifluoromethylphenyl; and

15 R^1 is cyclopropyl or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. A compound as recited in claim 3 wherein

R^2 is phenyl; and

R^1 is cyclopropyl or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. A compound as recited in claim 3 wherein

20 R^2 is 2,6-dichlorophenyl; and

R^1 is cyclopropyl or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. A compound as recited in claim 2 wherein

R^1 is (C_1-C_4) alkyl or (C_3-C_7) cycloalkyl;

R^2 is naphthalenyl, quinolyl, isoquinolyl, cinchonyl, phthalazinyl,

25 quinoxalyl, quinoxalyl, benzopyranyl, benzothienophenyl, benzodioxanyl or
benzodioxolyl, said R^2 substituent optionally mono-substituted; and

R^3 is hydrogen or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. A compound as recited in claim 1 wherein the compound is

[5-methyl-1-(quinolin-6-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

30 [5-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; or

[5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine or the
pharmaceutically acceptable salts thereof.

121

1297

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

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER INC.**

Oficio N° 10144

REFERENCIA	Radicación	01 32977
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	005

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 32977, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

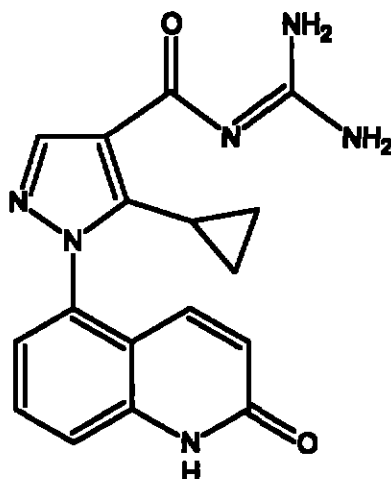
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 105 y 63 a 95 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 96 a 100.
- Las cláusulas 1 a 31 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 102 a 105.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/200,432 de 28/04/2000 en los folios 16 a 51, junto con la traducción del capítulo reivindicatorio en los folios 53 a 56.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1895, que se encuentra en el folio 107.
- El memorial de fecha 30/04/2001 que presenta el cambio de nombre de la sociedad PFIZER INC. por el de PFIZER PRODUCTS INC., en los folios 108 a 115.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 29/01/2003, que se encuentra en los folios 116 a 118.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

La solicitud hace referencia a un ***"Inhibidor de Intercambiador de sodio-hidrógeno de tipo 1"***

• **Reivindicaciones 1, 2 y 31:**

Se reivindica un compuesto que tiene la fórmula (I):



Su profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, con la condición de que la [5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina no se incluye.

Se reivindica la [5-ciclopropil-1-(2-quinolon-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina, o su sal farmacéuticamente aceptable, sustancialmente pura.

• **Reivindicaciones 3 a 25 y 28 a 30:**

Se reivindica un método para reducir las lesiones titulares resultantes de la isquemia o la hipoxia, que comprende administrar a un mamífero (mujer u hombre) que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, su profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de dicho profármaco, en dosis de 0,01 mg/kg/día hasta aproximadamente 50mg/kg/día.

En particular se reivindica el método en el cual el tejido es tejido cardíaco, cerebral, hepático, renal, pulmonar, del Intestino, del músculo esquelético, del bazo pancreático, nervioso, de la médula espinal, retiniano, de la vasculatura o intestinal.

De igual forma se reivindica el método en el cual el compuesto se administra antes o durante una cirugía o la cirugía cardíaca o en las veinticuatro horas siguientes a la cirugía o a la cirugía cardíaca.

Se reivindica además el método en el cual las lesiones titulares resultantes de la isquemia son lesiones isquémicas y se producen durante el transplante de órganos. Y el método en el cual el compuesto se administra para prevenir las lesiones isquémicas miocárdicas peroperatorias.

Y en particular se reivindica un método para producir la [5-ciclopropil-1-(2-quinolon-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina, mediante la administración de [5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina a un ser humano.

• **Reivindicaciones 26 y 27:**

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende una cantidad del compuesto de la cláusula 1, su profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

De igual forma se reivindica una composición farmacéutica para la reducción de las lesiones tisulares resultantes de la isquemia o la hipoxia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, su profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₄₁₈ de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Teniendo en cuenta que el artículo 20 de la Decisión 486 pone de manifiesto la materia excluida legalmente de patente, resulta evidente que las cláusulas 3 a 25 y 28 a 30 que relacionan un método de tratamiento terapéutico basado en la actividad farmacológica de los compuestos de fórmula (I), no constituyan un objeto susceptible de protección de acuerdo con el literal (d) del artículo en mención.

Así las cosas, se recomienda al interesado eliminar del alcance de la invención las cláusulas citadas, de tal suerte que sea posible dar continuidad al examen de patentabilidad.

4. 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 - 28.04.2000-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9943863	"N-[(substituted five-membered di- or triaza diunsaturated ring)carbonyl]guanidine derivatives for the treatment of ischemia"	02/09/1999

5. 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.

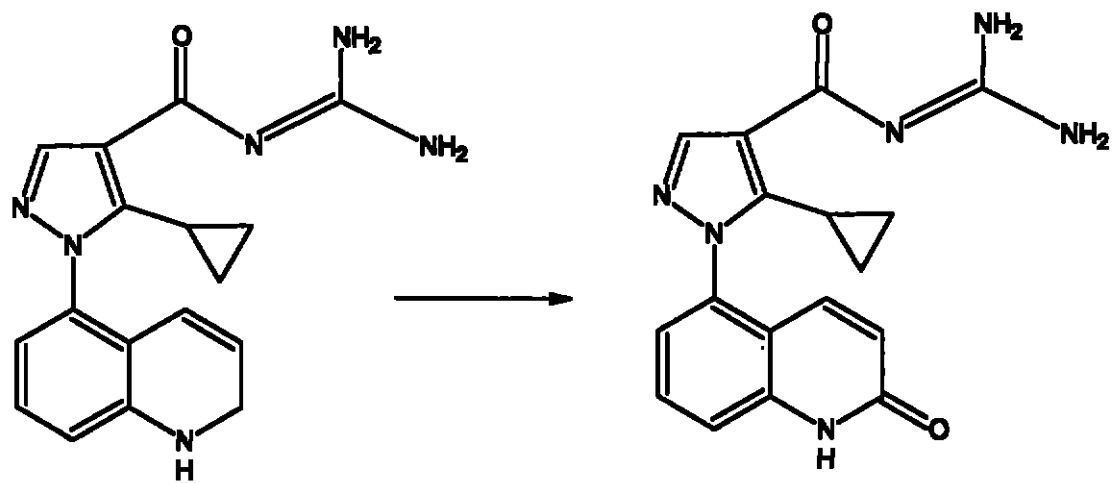
5.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

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".

El documento D1 contempla el compuesto: [5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina diclorhidrato, más comúnmente conocido como Zoniporide, fármaco utilizado en el tratamiento de afecciones cardíacas, por su actividad inhibidora del Intercambiador de sodio -hidrógeno tipo 1 (NHE-1).

Por su parte el capítulo descriptivo de la solicitud hace referencia al fármaco en mención en el ejemplo 8, cuando señala que para la identificación del compuesto [5-ciclopropil-1-(2-quinolon-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina se utilizaron muestras de plasma humano y mediante la técnica de cromatografía líquida asociada a espectroscopia de masas o a resonancia magnética nuclear se pudo detectar el compuesto de 2-quinolona, sin embargo, hubo que administrar previamente por vía intravenosa el compuesto [5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina.

Este hecho demuestra que la obtención del compuesto de 2-quinolona fue producto del estudio de la farmacocinética del compuesto Zoniporide y fue sólo a través de la biotransformación suscitada que pudo develarse su estructura.



Esta Dependencia tiene claridad entorno a que se pretende protección sólo frente al metabolito de quinolona, pero el mismo capítulo descriptivo de la solicitud junto con la anterioridad D1 hacen obvia la aparición del compuesto metabolizado y no permiten que se proteja por patente de invención el compuesto [5-ciclopropil-1-(2-quinolon-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]guanidina, porque el mismo no fue producto de una actividad verdaderamente inventiva y creadora, muy por el contrario, hubo que recurrir a la máquina biotransformadora más perfecta que existe en la naturaleza para que se obtuviese siquiera indicios de la actividad y presencia de la 2-quinolona.

Lo anterior hace que el documento citado pueda afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9943663	1, 2, 26, 27 y 31	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. 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 Camacho Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 07 SET. 2006.

CONCEPTO TÉCNICO Número 01391	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--

126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 1-32977

EDICTO No. 742

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 35004 de 20-DIC-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "INHIBIDOR DE INTERCAMBIADOR DE SODIO-HIDROGENO DE TIPO 1".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Ojarte Garcia, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceda el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **20 DIC. 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 12-ENE-2007 Este edicto se desflja hoy 25-ENE-2007 a las 4:30 p.m.
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 742