

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

170
159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-123482- -00007-0000

Fecha: 2009-04-21 15:22:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 3

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **04.123.482**

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **BENZOILGUANIDINAS
CICLOALQUILDERIVADAS FLUORADAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 0667 notificado el 23 de enero de 2009 atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Nivel Inventivo

Con el fin de superar la objeción por falta de nivel inventivo, pongo a consideración del señor examinador los siguientes argumentos que demuestran que los compuestos de la invención no habrían sido sugeridos por una persona versada en la materia en vista de las enseñanzas del documento D1-D4.

El documento D1 revela benzoliguanidinas como inhibidores NHE los cuales pueden estar sustituidos con nitro-heteroarilo (C1-C9) opcionalmente sustituidos con flúor. Sin embargo, dicho documento no revela ni un solo ejemplo en el cual el compuesto nitro-heteroarilo (C1-C9) se encuentre sustituido por flúor.

171 160

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Por otra parte, nada de lo revelado en D1 sugiere a una persona versada en la materia a modificar los compuestos allí reivindicados de tal forma que se obtengan los compuestos de la presente invención los cuales presentan un grupo cicloalquilo fluorado.

Es más, una persona versada en la materia sabe que compuestos aromáticos del tipo nitro-heteroarilo (C1-C9) no se pueden comparar con grupos cicloalquilos no aromáticos como el grupo cicloalquilo fluorado acá reivindicado. De hecho, es conocido en el arte que tanto los grupos aromáticos como los no aromáticos presentan diferencias estructurales, químicas y biológicas.

Es más, una persona versada en la materia sabe que compuestos heteroarilo fluorosustituídos y los compuestos cicloalquilo fluorosustituídos NO SON BIOISÓTEROS tal como lo afirma el señor examinador.

En consecuencia, una persona versada en la materia no tendría motivación para cambiar el anillo nitro-heteroarilo (C1-C9) revelado en D1 por un grupo cicloalquilo fluorado como el acá reivindicado y que además se obtuviera actividad inhibitoria NHE1 tal como se describe en la presente invención.

Por su parte, el documento D2 describe benzoliguanidinas de forma genérica las cuales se encuentran sustituidas por grupos alquilo fluorados (R2 debe ser -CF₂R(14), CF[R(15)] [R(16)], CF [CF₂-CF₃] [R(15)] o C[(CF₂)_n-CF₃] = CR (15)R(16) los cuales pueden ser sustituidos por diversidad de sustituyentes.

Sin embargo, D2 revela y reivindica solamente dos compuestos específicos denominados 4-(2'-trifluorometil) benzoilo-guanidina y 3 metilsulfonil-4-(2trifluorometil) benzoilguanidinas). Por su parte, el documento D3 revela 4-mercaptobenzoilguanidinas.

Ahora bien, el documento D4, revela benzoliguanidinas las cuales se encuentran siempre sustituidas por un grupo alquilo.

En este orden de ideas, ninguno de los documentos citados por el señor examinador sugieren modificar los compuestos descritos en dichas referencias con el fin de obtener los compuestos de la presente invención los cuales llevan un grupo cicloalquilo fluorado.

172
161

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Por otra parte, presentar datos comparativos no tiene ningún sentido toda vez que los compuestos con los cuales se realizaría una comparación ni siquiera han sido revelados en el estado de la técnica.

Así las cosas, el hecho de que los compuestos acá reivindicados se constituyen en una alternativa como inhibidores NH1 se debería considerar suficiente para conceder el nivel inventivo a la presente solicitud y por lo tanto no se hace necesario demostrar ninguna ventaja farmacológica.

Es más, una persona versada en la materia sabe que compuestos equivalente fluorados y no fluorados presentan propiedades químicas y biológicas diferentes debido al carácter lipofílico de los compuestos fluorados. Se sabe igualmente que, los grupos aromáticos y no aromáticos presentan diferencias estructurales, biológicas y químicas.

En este orden de ideas, no se podría esperar actividad NHE-1 de los compuestos de la invención en vista de las enseñanzas de los documentos D1-D4.

Finalmente, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que las objeciones planteadas por su Despacho han sido debidamente superadas.

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A # 7A-09

Teléfonos: 6107420

21 ABR 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04123482

Clasificación Internacional (IPC): C07C 317/46

Concepto Técnico No. 1381

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP03/05738

Fecha de Presentación Internacional

2-06-2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 37 a 59), modificaciones (Folios: 103 a 124).

1.1. Reivindicaciones: 1 a 13 (Folios: 60 a 65), modificadas 1 a 14 (Folios: 125 a 130). Modificadas 1 a 7 (folios: 148 a 150).

1.2. Rta del Solicitante: Folios: 144 y 145. Folios: 159 a 161.

1.3. Prioridad: 13 de junio de 2002, DE 10226462.7.

2. Análisis de la Prioridad:

El objeto reivindicado en la presente solicitud, corresponde a la prioridad.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Benzoilguanidinas cicloalquilderivadas fluoradas y su uso como medicamento".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I, que son derivados de benzoilguanidina cicloalquilderivadas fluoradas; los compuestos pueden existir como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas de ellos. La solicitud comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas I y II.

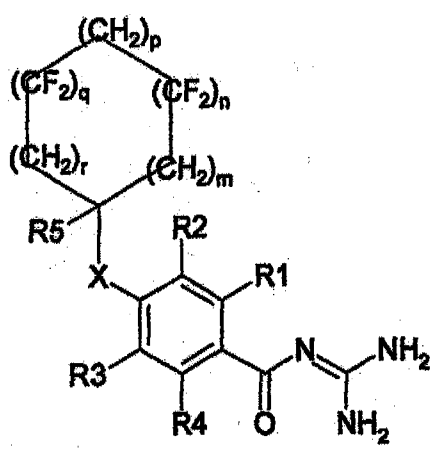
Las benzoilguanidinas de la fórmula I son generalmente bases débiles y son capaces de unirse a ácidos para formar sales. Los compuestos de la fórmula I son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na⁺/H⁺, NHE). Los compuestos de la solicitud, se distinguen por tener normalmente propiedades ADME favorables (absorción, distribución, metabolismo, excreción).

comparados con benzoilguanidinas conocidas, junto con actividad excelente en la inhibición del intercambio Na^+/H^+ ; estas propiedades convenientes son dependientes del grupo cicloalquilo fluorado.

Los inhibidores de NHE de la solicitud son adecuados para el tratamiento de enfermedades causadas por isquemia y por reperfusión. Los compuestos son adecuados como medicamentos antiarrítmicos. Son adecuados para profilaxis del infarto y tratamiento del infarto y para el tratamiento de angina pectoris, casos en los que también inhiben preventivamente o reducen mucho los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de daño inducido por isquemia.

Reivindicaciones 1 a 5 (folios: 148 a 150): Una benzoilguanidina cicloalquilderivada fluorada de la fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Reivindicaciones 6 y 7 (folio: 150): Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales aceptables farmacéuticamente junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores del antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE).

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en compuestos derivados de benzoilguanidinas cicloalquil derivados de fórmula I.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 317/46..

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

5. Determinación del Estado de la Técnica:

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 13 de junio de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y se encontraron

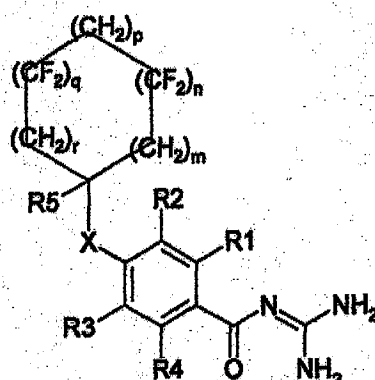
anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	ES 2096840	Benzoilguanidinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o agente para diagnóstico, así como medicamento que las contiene	16 de marzo de 1997
D2	US 5869531	Fluoroalkyl substituted benzoylguanidines	9 de febrero de 1999
D3	US 5696167	4-mercaptobenzoylguanidine derivatives	9 de diciembre de 1997
D4	US 5866610	Substituted benzoylguanidines, process for their preparation, their use as a pharmaceutical as inhibitors of the celular Na ⁺ /H ⁺ Exchange or as a diagnostic, and pharmaceutical containing them	2 de febrero de 1999

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: derivados de benzoilguanidinas cicloalquil derivados, de fórmula I, que son inhibidores del intercambiador Na⁺/H⁺:

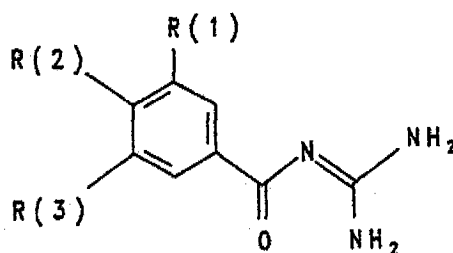


Donde:

- X es oxígeno, azufre o NR₆. R₆ es hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono o (CH₂)_k-CF₃
- Donde k es 0, 1, 2 o 3; m es cero, 1, 2 o 3; n es cero, 1, 2 o 3; p es cero, 1, 2 o 3; q es 1, 2 o 3; r es cero, 1, 2 o 3.
- R₁ es hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, F, Cl, OR₇, -NR₈R₉ o C₈F_{2s+1}
- R₂ es hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono o CF₃.
- R₃ es hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, CF₃ o SO_uR_{10i}; u es cero, 1 o 2.
- R₄ es hidrógeno alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, F, Cl, -OR₁₃.
- R₅ es hidrógeno o F.

La anterioridad ES 2096840 (folios: 133 a 138), menciona benzoilguanidinas sustituidas que son inhibidoras del antiportador celular sodio-protones

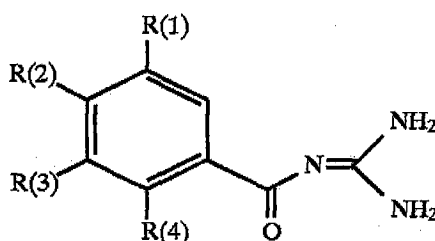
(intercambiador Na⁺/H⁺) para el tratamiento de enfermedades como: aterosclerosis, diabetes, enfermedades proliferativas, fibrosis pulmonar, acción protectora en la realización de intervenciones angioplásticas operativas, por ejemplo en el corazón.



Donde R² significa nitrógeno-heteroarilo C₁₋₉ y que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de: F, Cl, CF₃, CH₃, metoxi, hidroxi, entre otros.

Como se puede observar, el documento ES 2096840 menciona compuestos derivados de benzoilguanidinas que tienen en la posición de R² un anillo heteroarilo que puede estar sustituido hasta en 3 posiciones por flúor, mientras que en la presente solicitud, en esa misma posición se encuentra un cicloalquilo que puede estar sustituido por flúor hasta en dos posiciones. Ambos compuestos, tanto de la anterioridad como de la presente solicitud, tienen la misma actividad farmacológica.

El documento US 5869531 (folios: 152 a 154) se relaciona con benzoilguanidinas fluoroalquil-sustituidas de fórmula I, y se usan para el tratamiento de enfermedades inducidas por isquemia:

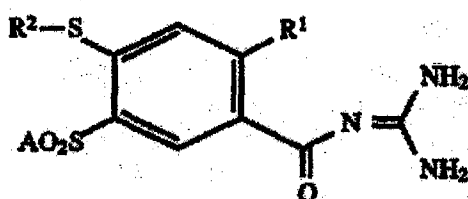


En donde:

- R₁ es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, entre otros.
- R₂ es CF₂R₁₄, CF (R₁₅R₁₆), CF (CF₂)_q CF₃) R₁₅, C (CF₂) (CF₃)=CR₁₅R₁₆, donde: R₁₄ es alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆; R₁₅ y R₁₆ son independientemente uno del otro hidrógeno o alquil C₁₋₄.
- R₃ es R₁
- R₄ es hidrógeno, alquil C₁₋₃, F, Cl, Br, I, CN o (CH₂)_s-(CF₂)-CF₃; donde s es 0 o 1 y t es 1 o 2.

En este documento US 5869531 se evidencia que en la posición R₂ (correspondiente a X-cicloalquilo en la presente solicitud) puede haber un cicloalquilo o un alquilo sustituido por el grupo CF₂, como se encuentra en la solicitud en estudio.

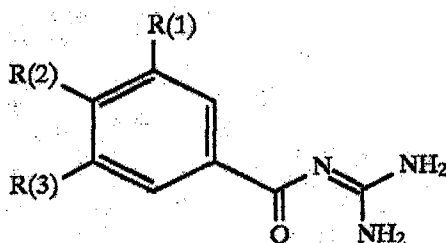
La anterioridad US 5696167 (folios: 155 a 158) se refiere a derivados de 4-mercaptobenzoilguanidina como inhibidores del intercambio Na⁺/H⁺, para el tratamiento de enfermedades del ritmo cardíaco:



Donde:

- R_1 es A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 o C_2F_5 .
- R_2 es H, A, cicloalquil C_{3-7} , fenil o Het.
- Het es heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono o dicíclico, que tiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, puede estar sustituido por Hal, CF_3 , A, OH, OA, SH, SA, NH_2 , NHA, NA_2 , entre otros.
- A es alquilo de 1 a 6 carbonos.
- Hal es F, Cl, Br o I.
- Fenilo puede estar sustituido con A, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , F, Cl, Br y/o CF_3 .

El documento **US 5866610** (folios: 159 a 162) se relaciona con benzoilguanidinas sustituidas que tienen un mecanismo de inhibición del intercambio de Na^+/H^+ , por lo cual tienen propiedades como cardioprotectores para el tratamiento de enfermedades tipo arritmia, angina, etc.



En donde:

- R_1 , R_2 , R_3 son hidrógeno, F, Cl, Br, I o alquil C_{1-12} ; o uno de R_1 , R_2 o R_3 es $R_4-C_nH_{2n}-O_m$, donde m es cero o 1, n es cero, 1, 2 o 3; R_4 es C_pF_{2p+1} , donde p es 1, 2 o 3 si n es cero o 1.

Al realizar los reemplazos respectivos en los significados de los sustituyentes, resultan compuestos muy semejantes a compuestos de la presente solicitud; por ejemplo, R_2 puede ser CF_2-CH_2-O- que corresponde a CF_2-CH_2-X- en la solicitud en estudio, cuando X es oxígeno y r, m, n son cero y q es 1. R_1 y R_3 son hidrógeno que corresponden a R_2 y R_3 en la presente solicitud y significan hidrógeno.

Estas anterioridades demuestran con claridad que ya era conocido en el estado del arte que los compuestos benzoilguanidinas sustituidos tienen actividad para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo las arritmias, isquemia, angina, etc., y que su núcleo principal es el responsable de esta actividad y no sus sustituyentes.

De otro lado, estas anterioridades evidencian que los compuestos benzoilguanidinas pueden estar sustituidos con cicloalquilo no sustituido o sustituido por flúor, tal como pueden estarlo compuestos de la presente solicitud, conservando su actividad farmacológica. También estos compuestos pueden estar sustituidos con un alquilo sustituido a la vez por flúor, donde dicho alquilo va unido al grupo benzoilguanidina a

través de un oxígeno, tal como se muestra en la presente solicitud.

Este tipo de compuestos también pueden estar sustituidos con un fenilo o heterociclo no sustituido o sustituido por flúor. Si bien los compuestos de la presente solicitud no están sustituidos por estos grupos, pero en su lugar, se puede encontrar un cicloalquilo sustituido por flúor, se reitera que es sabido por una persona medianamente versada en la materia, que un anillo heteroarilo sustituido por flúor y un cicloalquilo sustituido por flúor pueden ser bioisómeros, es decir, que no van a influir en un cambio importante de actividad farmacológica, como sucede con el objeto de la presente solicitud que no cambió la actividad de las benzoilguanidinas ya conocidas en el estado de la técnica.

De hecho, a lo largo de la presente solicitud, no se observaron datos que demostraran una ventaja técnica frente a lo que se conocía o un efecto técnico inesperado. Por lo tanto, sería obvio para una persona medianamente versada en la materia, reemplazar un heteroarilo sustituido con flúor por un cicloalquilo sustituido con flúor sin que se altere la actividad farmacológica de las benzoilguanidinas.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos inhibidores del antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE), se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de benzoilguanidinas sustituidas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de las benzoilguanidinas reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Además, puesto que D1-D2, D2-D3 y D2-D4 divulgaban previamente derivados de benzoilguanidina como inhibidores de NHE (folios: 133 a 138, 152 a 162), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud compuestos derivados de benzoilguanidina; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio utilizar estos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	ES 2096840	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	US 5869531	1 a 7	Nivel Inventivo
D3	US 5696167	1 a 7	Nivel Inventivo
D4	US 5866610	1 a 7	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... El documento D1 revela benzoilguanidinas como inhibidores NHE los cuales pueden estar sustituidos con nitro-heteroarilo (C1-9) opcionalmente sustituidos con flúor. Sin embargo, dicho documento no revela ni un solo ejemplo en el cual el compuesto nitro-heteroarilo (C1-9) se encuentre sustituido por flúor..." (Folios: 159 y 160).

Tal como se explicó anteriormente, el documento ES 2096840 menciona compuestos derivados de benzoilguanidinas que tienen en la posición de R^2 un anillo

heteroarilo que puede estar sustituido hasta en 3 posiciones por flúor, mientras que en la presente solicitud, en esa misma posición se encuentra un cicloalquilo que puede estar sustituido por flúor hasta en dos posiciones. Ambos compuestos, tanto de la anterioridad como de la presente solicitud, tienen la misma actividad farmacológica, por lo cual se puede decir que el heteroarilo y el cicloalquilo sustituidos por flúor y que se encuentran unidos a una benzoilguanidinas son grupos bioisósteros puesto que tienen el mismo comportamiento ya que conservan la actividad farmacológica.

De igual manera, el documento US 5869531 menciona benzoilguanidinas de fórmula I sustituidas por el grupo R (2) que significa cicloalquilo o alquilo sustituido por un grupo CF₂, donde dicho R (2) es equivalente al flúor-cicloalquilo del compuesto de la presente solicitud, por lo tanto, ya estaba sugerido en el estado de la técnica compuestos de benzoilguanidinas cicloalquil fluoradas.

De lo anterior se concluye que D1 (ES 2096840) junto con D2 (US 5869531) divulgaban benzoilguanidinas y le sugieren a una persona medianamente versada en la materia que estos compuestos sean cicloalquil fluorados.

El señor solicitante señala: "... el documento D4 revela benzoilguanidinas las cuales se encuentran siempre sustituidas por un grupo alquilo..." (Folios: 160 y 161).

El documento US 5866610 (D4) se relaciona con benzoilguanidinas sustituidas que tienen un mecanismo de inhibición del intercambio de Na⁺/H⁺, así que tienen propiedades como cardioprotectores para el tratamiento de enfermedades tipo arritmia y angina. Como se explicó anteriormente, en este documento R₂ puede ser CF₂-CH₂-O- que corresponde a CF₂-CH₂-X- en la solicitud en estudio, cuando X es oxígeno y r, m, n son cero y q es 1. R₁ y R₃ son hidrógeno que corresponden a R₂ y R₃ en la presente solicitud y significan hidrógeno, por lo cual se puede ver que en la presente solicitud no solamente se están contemplando compuestos cicloalquil fluorados sino que también pueden ser alquil-fluorados, tal como también se observa en este documento D4, y conservan la misma actividad farmacológica.

Como se dijo anteriormente, en la solicitud no se mostraron datos comparativos entre compuestos benzoilguanidinas cicloalquil fluoradas, frente a otro tipo de benzoilguanidinas, que demostraran alguna ventaja técnica en relación a lo conocido en el estado de la técnica.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 7 (folios: 148 a 150).

Bogotá, D.C., 30 de abril de 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1381	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
---------------------------	---