

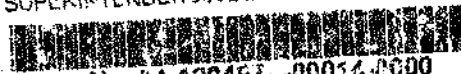
Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

352
345

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-120497-00014-0000

Fecha: 2010/06/25 14:11:04 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
TÍT. 11 PATENTE IPII Eje. 075 - N. ASENCIONALES
A. 1.14 RESPUESTA FONDO F. 00014

Ref.: Expediente No. 04.120.497

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **DERIVADOS DE N-((3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)ACETIL)GUANIDINA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE NHE-1 PARA EL TRATAMIENTO DE INFARTO Y LA ANGINA DE PECHO**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 2628 notificado el por fijación en lista el 26 de febrero de 2010, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Nivel inventivo

Ese Despacho considera que la diferencia en cuanto a la estructura anular de isoindolinona y su intercambio por anillos de benceno y pirazina no demuestran una ventaja técnica comparativa que evidencie una ventaja inesperada en términos del efecto técnico. Adicionalmente afirma que el técnico medio en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos estructurales característicos de los compuestos reivindicados con base en las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D4 y D1 o D4 y D2 o D4 y D3 o D5 y D5.

Adicionalmente, ese Despacho considera que la actividad de los datos reportados en la memoria descriptiva no evidencian un efecto técnico inesperado o un salto cualitativo en la regla técnica porque no superan la efectividad terapéutica de núcleo como el Zoniponde.

En respuesta a las objeciones hechas por su Despacho, el solicitante reitera los argumentos presentados con la respuesta al oficio No. 9902 dado que ninguno de los documentos citados por el señor examinador, ni solo ni en combinación, afectaría el nivel inventivo de los compuestos de la solicitud.

El documento D1 enseña los compuestos Cariporide y Eniporide, los cuales son benzoilguanidinas sustituidas e inhibidores de NHE1.

Por su parte el documento D2 divulga la pirazol carbonil guanidina sustituida Zoniporide como inhibidor de NHE1.

El documento D3 divulga arilguanidinas adicionales, particularmente pirazina o piridil carbonilo guanidinas y benzoilguanidinas sustituidas como inhibidores de NHE1.

D4 divulga indolguanidinas como inhibidores de NHE1.

Todos los compuestos descritos en los documentos D1, D2, D3 y D4 son compuestos en los cuales el residuo carbonil guanidina está unido a un sistema de anillo aromático, en consecuencia, estos compuestos son arilguanidinas. Por el contrario, los compuestos de la presente solicitud son alcanoil guanidinas, en las cuales la carbonil guanidina está unida al residuo pirrolona de un anillo isoindolona por medio de un puente de metileno. Entonces, claramente la carbonil guanidina no está unida a un anillo aromático y los compuestos de la invención no son arilguanidinas.

Las enseñanzas de D5 no indican que los compuestos puedan tener una actividad inhibitoria de NHE1. Por lo tanto, la persona versada en la materia técnica no estaría motivada a partir de los compuestos de D5 a desarrollar inhibidores de NHE1. Adicionalmente, el residuo carbonilo guanidina también está directamente unido al anillo isoquinolinilo y no a un grupo alquilo como si se describe por los compuestos reivindicados.

El solicitante reitera que no resultaba obvio, al momento de la presente solicitud, derivar de manera evidente los compuestos reivindicados los cuales difieren significativamente en la estructura y propiedades como inhibidores de NHE1. Dadas las diferencias estructurales de los compuestos descritos por el arte previo, éstos no son compuestos bioisómeros comparados con los compuestos inventivos reivindicados.

A partir del arte previo, en el cual se divulgan compuestos que difieren significativamente en su estructura, la persona versada en la materia no pudo haber estado motivada a desarrollar los compuestos inventivos de la solicitud y esperar que estos compuestos también fueran efectivos como inhibidores de NHE1 tal y como se presenta en la descripción.

Por otra parte, el señor examinador considera que la diferencia estructural de los compuestos reivindicados no demuestra una ventaja técnica inesperada en términos del efecto técnico. Adicionalmente, señala que la diferencia estructural no es la causa de un efecto técnico sorprendente o inesperado en términos de actividad farmacológica.

354
347

A este respecto, respetuosamente manifiesto que precisamente en las diferencias estructurales de los compuestos reivindicados radica el nivel inventivo de éstos compuestos sobre los compuestos del estado de la técnica. Por lo tanto, presentar datos comparativos respecto del estado de la técnica que demuestren un efecto técnico superior no es necesario en la presente invención toda vez que, el efecto inesperado de la invención radica en que los compuestos son **alcanolil guanidinas**, en las cuales la carbonil guanidina está unida al residuo pirrolona de un anillo isoindolona por medio de un puente de metileno. Así entonces, los compuestos de la invención se presentan como una alternativa (tal como lo establece el señor examinador en el folio 342 de Oficio) a los compuestos conocidos en el estado de la técnica. Es decir, el espectro de compuestos con actividad inhibitoria NHE1 se amplía mediante los compuestos de la presente invención.

Los valores de IC_{50} de inhibición de NHE1 que se presentan en la descripción tienen por objeto probar que los compuestos novedosos de la invención sí tienen actividad inhibitoria NHE1 y no de demostrar superioridad frente a los ya conocidos toda vez que la estructura de los compuestos reivindicados es inesperada para un compuesto que tenga actividad inhibitoria de NHE1.

Pongo de presente que el Manual Andino de Patentes, en cuanto al nivel inventivo de compuestos químicos (partiendo de la base que el Manual Andino no es un marco normativo pero si es una guía para el examen de solicitudes de patentes de invención), establece:

"Estructura inesperada

Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere el nivel inventivo". (subrayado fuera de texto).

En este orden de ideas, es claro que no existe ninguna sugerencia en los documentos D1 a D5 que lleve a una persona versada en la materia a desarrollar los compuestos reivindicados que tienen una estructura considerablemente diferente a la de los compuestos revelados con anterioridad. Adicionalmente, una persona versada en la materia no esperaría que las alcanolil guanidinas acá reivindicadas tuvieran elevada actividad inhibitoria de NHE1 en vista de las diferencias estructurales que presentan con respecto a los compuestos del estado de la técnica. Por lo tanto, los compuestos reivindicados que son diferentes estructuralmente y que tienen actividad inhibitoria de NHE1, son alternativas para los compuestos existentes en el estado de la técnica.

355
348

Cumplida así con lo dispuesto, respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de patente a la presente invención toda vez que ésta cumple con el requisito de nivel inventivo estipulado por el Artículo 18 de la Decisión 486.

De la Señora Jefe



Luis Patino Leyva
C.C. No. 2.938.916 de Bogotá
T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 84A No. 7A-09
Teléfonos: 7560770

25 MAYO 2010

356
~~349~~

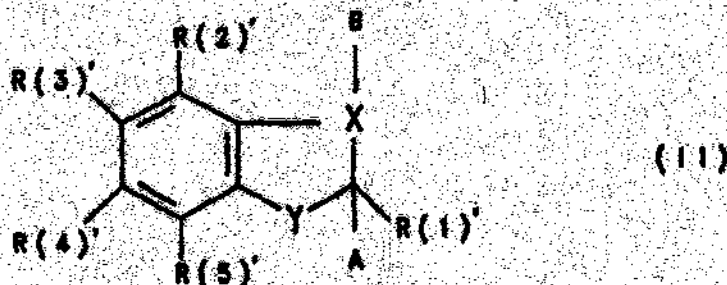
they also preventively inhibit or greatly reduce the pathophysiological processes in the development of ischemically induced damage, in particular the initiation of ischemically induced cardiac arrhythmias. Because of their protective actions against pathological hypoxic and ischemic situations, the compounds of the formula I according to the invention, as a result of inhibition of the cellular Na^+/H^+ exchange mechanism, can be used as medicaments for the treatment of all acute or chronic damage caused by ischemia or diseases thereby induced primarily or secondarily. This applies to their use as medicaments for surgical interventions, for example organ transplants, where the compounds can be used both for protection of the organs in the donor before and during removal, for protection of organs removed, for example during treatment with or storage thereof in physiological bath fluids, and also during transfer to the recipient organism. The compounds are also valuable medicaments which have a protective action while angioplastic surgical interventions are carried out, for example on the heart and also on peripheral vessels. In accordance with their protective action against ischemically induced damage, the compounds are also suitable as medicaments for the treatment of ischemias of the nervous system, in particular the CNS, where they are suitable, for example, for the treatment of apoplexy or cerebral edema. The compounds of the formula I according to the invention moreover are also suitable for treatments of forms of shock, such as, for example, allergic, cardiogenic, hypovolemic and bacterial shock.

The compounds of the formula I according to the invention furthermore are distinguished by a potent inhibiting action on the proliferations of cells, for example fibroblast cell proliferation and proliferation of smooth vascular muscle cells. The compounds of the formula I are therefore possible valuable therapeutics for diseases in which cell proliferation is a primary or secondary cause, and they can therefore be used as antiatherosclerotics

and as agents against delayed diabetic complications, cancer diseases, fibrotic diseases, such as pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis or renal fibrosis, and organ hypertrophies and hyperplasias, in particular prostate hyperplasia or prostate hypertrophy.

The compounds according to the invention are effective inhibitors of the cellular sodium/proton antiport (Na^+/H^+ exchanger), which, in numerous diseases (essential hypertension, atherosclerosis, diabetes and the like) is also increased in those cells which are readily accessible for measurements, such as, for example, in erythrocytes, platelets or leukocytes. The compounds according to the invention are therefore suitable as outstanding and simple scientific tools, for example in their use as diagnostics for determination and differentiation of certain forms of hypertension, but also of atherosclerosis, diabetes, proliferative diseases and the like. The compounds of the formula I furthermore are suitable for preventive therapy for prevention of the origin of high blood pressure, for example essential hypertension.

The invention furthermore relates to a process for the preparation of the compounds I, which comprises reacting compounds of the formula II



in which one of the substituents $\text{R}(1)'$ to $\text{R}(5)'$ is a $-\text{CO}-\text{L}$ group and L is a leaving group which can easily be replaced nucleophilically, and the other respective substituents $\text{R}(1)'$ to $\text{R}(5)'$ have the meaning given,

with guanidine to form the acylguanidine group shown in

358

354

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 120497

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/4035

Concepto Técnico No. 2166

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, 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: 85 a 198
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 199 a 212
Folios: 291 a 297 Memorial de 15/07/2008
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/EP03/06279 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 20/05/2003 |
| Publicación Internacional: | WO03/101450 |
| Fecha Pub. Internacional: | 11/12/2003 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 03/01/2005 |
| Solicitud Nacional: | CO 04 120497 |
| Fecha Sol. Nacional: | 30/11/2004 |
- 1.4. Prioridad: FR0206783 de 03/06/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 286 a 297 Memorial de 15/07/2008
Folios: 318 a 319 Memorial de 23/11/2009
Folios: 345 a 348 Memorial de 25/05/2010

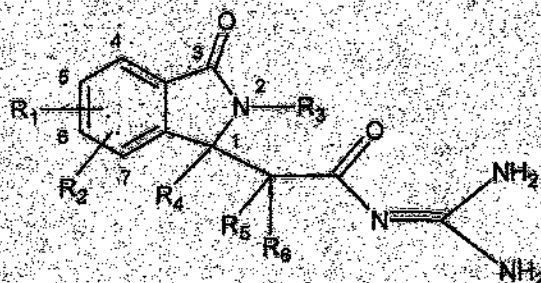
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados de N-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil)guanidina en calidad de inhibidores de NHE-1 para el tratamiento del infarto y la angina de pecho

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 4: Se reivindican los compuestos de fórmula (I):



Especialmente, se reclama protección para las especies químicas:

N-[2-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-2-metilpropionil]guanidina
 N-[(2-isobutil-7-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina
 N-[5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil-
 guanidina

Entre otros.

Reivindicaciones 5 y 6: Se reivindican las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I).

Reivindicación 7: Se reivindica el proceso para la obtención de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- Un hidruro complejo se hace reaccionar con una ftalimida de fórmula (II).
- El producto obtenido se hace reaccionar luego con un alcóxicarbonilmetileno-trifenilfosforano en tolueno, o con un fosfonoacetato de trialquilo y una base.
- El producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidino y una base o con guanidina.

Reivindicación 8: Se reivindica el proceso para la obtención de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- Un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un alcóxicarbonilmetileno-trifenilfosforano en tolueno o con un fosfonoacetato de trialquilo y una base.
- El producto obtenido se hace reaccionar con una amina de la fórmula R_3NH_2 y una carbodiimida.
- El producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidino y una base o con guanidina.

Reivindicación 9: Se reivindica el proceso para la obtención de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- Una ftalimida se hace reaccionar con haluro de alquilmagnesio con un reactivo de alquil-litio en un éter.
- El producto obtenido se hace reaccionar con un alcóxicarbonilmetileno-trifenilfosforano en tolueno o con 1-etoxi-1-trimetilsiloxietileno y un ácido de Lewis.
- El producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina.

Reivindicación 10: Se reivindica el proceso para la obtención de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a) El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar en presencia de diisopropilamido de litio
b) El producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina en un alcohol.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a nuevos compuestos de isoindolinona de la fórmula (I) que son adecuados como medicamentos anti-arritmicos con un componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y la angina de pecho. Los compuestos también inhiben de una manera preventiva los procesos patofisiológicos asociados al daño inducido por isquemia, en particular el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemia y de la insuficiencia cardíaca.

Los inhibidores del NHE1 de la fórmula (I) tienen un importante efecto antiinflamatorio y pueden utilizarse en la inhibición de los mediadores de la inflamación, además exhiben un efecto reductor de las lipoproteínas del suero factor de riesgo esencial para el desarrollo de lesiones vasculares arterioescleróticas.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/4035 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

La solicitud cumple los presupuestos normativos del artículo 28 de la Decisión 486 toda vez que incluye una descripción clara y completa de la invención para que una persona pueda ejecutarla. Además indica el problema técnico que se resuelve con la presentación de una alternativa terapéutica para el manejo de arritmias cardíacas, infarto y angina de pecho mediante el diseño de una nueva serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 que presentan actividad como inhibidores NHE-1.

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Las reivindicaciones 1 a 10 presentes en los folios 291 a 297 definen la materia de manera clara y precisa, toda vez que delimitan su contenido en términos de una nueva serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 que presentan actividad como inhibidores NHE-1 y además sustentan el efecto técnico en los ensayos de actividad realizados sobre una línea de células transfectadas y los resultados se encuentran divulgados en la memoria descriptiva de la solicitud, por lo que esta Superintendencia considera que la materia tal y como se encuentra reivindicada cumple con los presupuestos normativos del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

La materia reivindicada corresponde a un grupo de invenciones relacionadas entre sí en virtud del concepto común e inventivo que se concreta en la forma de un nuevo diseño estructural con el núcleo de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 con actividad inhibidora de NHE-1, para el manejo de arritmias cardíacas, infarto y angina de pecho, los procedimientos de síntesis que permiten la obtención de la serie de compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen, por lo que la materia tal y como se encuentra definida cumple a cabalidad con los presupuestos normativos del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D. 486 literal a)-f))

La materia definida en las cláusulas 1 a 10 de los folios 291 a 297 corresponden a una invención de producto en el sentido estricto de la Decisión 486, toda vez que hacen mención a una nueva serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 que presentan actividad como inhibidores NHE-1, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de síntesis, por lo que no incurrir en ninguna de las exclusiones a la patentabilidad señaladas por el artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))

La nueva serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 que presentan actividad como inhibidores NHE-1 son una invención y no constituyen excepción alguna a la patentabilidad, por lo que superan los presupuestos normativos señalados por el artículo 20 de la Decisión 486, tal y como se comprueba a partir del contenido y alcance de las cláusulas 1 a 10 de los folios 291 a 297.

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

La materia definida en las cláusulas 1 a 10 de los folios 291 a 297 son una invención de producto y procedimiento correspondiente al sector farmacéutico y se definen cumpliendo a cabalidad los presupuestos normativos del artículo 14 de la Decisión 486, dado que no hace referencia a un uso o segundo uso atribuido a sustancias farmacológicamente activas, sino que corresponde a la definición de una nueva serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 que presentan actividad como inhibidores NHE-1, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de síntesis.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 03/06/2002, esta Superintendencia logró comprobar que en el estado del arte no existen documentos técnicos que anticipen todos los elementos esenciales y característicos de la serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 y que presentan actividad como inhibidores NHE-1, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de síntesis, por lo que tal y como se encuentra definida la materia en los folios 291 a 297 corresponde en sentido estricto a una invención tanto de producto como de procedimiento de síntesis química perteneciente al sector farmacéutico.

9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

9.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

Considerando todos los elementos esenciales y característicos de la serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 con actividad inhibidora de NHE-1, para el manejo de arritmias cardíacas, infarto y angina de pecho, los procedimientos de síntesis que permiten la obtención de la serie de compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen, conforme a los folios 291 a 297 cláusulas 1 a 10, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos técnicos que anticipen todas las características esenciales del núcleo estructural, por lo que concluye que la materia tal y como se encuentra definida cumple con el requisito técnico de la Novedad tal y como lo establece el artículo 16 de la Decisión 486.

9.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

Teniendo en cuenta los elementos característicos de la materia reivindicada en los folios 291 a 297, cláusulas 1 a 10, ésta Superintendencia encuentra que no existen documentos a partir de los cuales fuera posible derivar los elementos característicos de la serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 con actividad inhibidora de NHE-1 para el manejo de arritmias cardíacas, infarto y angina de pecho, sus procedimientos de síntesis y las composiciones medicamentosas que los contienen, así como el efecto técnico asociado.

En consecuencia, la invención no constituye materia obvia a los ojos de una persona versada en la materia, tal y como fue modificada y precisada en los folios 291 a 297, por lo que cumple a cabalidad con el requisito técnico de Nivel Inventivo en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

9.3 Aplicación industrial (artículo 19 D. 486)

La materia reivindicada cumple con el requisito del artículo 19 de la Decisión 486, toda vez que la serie de isoindolil-3-onas sustituidas por alcanoil-guanidinas en posición 1 se puede fabricar a escala industrial mediante los procedimientos de síntesis reivindicados en las cláusulas 1 a 10 de los folios 291 a 297 y es posible producir las composiciones farmacéuticas que los contienen, en virtud de la capacidad tecnológica de la industria química y farmacéutica.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda Conceder las reivindicaciones: 1 a 10 (folios: 291 a 297).

Bogotá, D.C., 10/06/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2166

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044