196 196

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-120498- -00008-0000
Fecha: 2008-10-28 14:00:21 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

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. **04.120.498**
Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **TIOFENOS SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO UN MEDICAMENTO O REACTIVO DE DIAGNÓSTICO Y UN MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE**
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. **9879** notificado el 1 de agosto de 2008, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Descripción

"No se presentan resultados que evidencien las ventajas o el salto tecnológico de los compuestos con respecto al estado de la técnica y/o una mejora en los niveles de actividad."

Pongo de presente a su Despacho que según el artículo 28 de la Decisión 486, no es necesario presentar resultados comparativos de los compuestos reivindicados con el estado de la técnica como pretende el señor examinador. El artículo 28 de la Decisión 486 en su literal c) establece lo siguiente:

1097-197

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

"una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior" (subrayado fuera de texto)

De acuerdo a lo anterior, se concluye que la descripción debe hacer referencia al problema técnico y la solución aportada por la invención mediante la exposición de diferencias y ventajas con respecto a la tecnología anterior pero en ningún caso se hace referencia a que la descripción deba contener resultados que evidencien el salto tecnológico con respecto al estado de la técnica.

En efecto, en las páginas 9 a 11 de la presente solicitud se dice:

"En la presente invención fue posible demostrar, sorprendentemente, que los compuestos descritos son inhibidores potentes de intercambiador sodio/protón (NHE), en particular, del intercambiador sodio/protón del subtipo 3 (NHE3).

Los inhibidores del NHE3 conocidos hasta la fecha son derivados de compuestos del tipo de acilguanidina (documento EP825176), del tipo de norbornilamina (documento DE199 60 204), del tipo 2-guanidinoquinazolina (documento WO0179186) o del tipo benzamidina (documentos WO0121582, WO0172742). La escualamina, que también se ha descrito como inhibidora del NHE3 (M. Donowitz et al., Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136-C144), no es, según interpretaciones actuales, a diferencia de los compuestos de fórmula I, efectiva de forma inmediata, sino más bien mediante un mecanismo indirecto y, de este modo, alcanza su potencia máxima sólo después de una hora…

…La clonidina, que es similar a los compuestos descritos aquí, se conoce como un inhibidor débil del NHE. Sin embargo, su acción en el NHE3 de la rata es, la mitad de la concentración inhibitoria máxima (IC50) de 620 µM, extremadamente moderada. En contraste, muestra una cierta selectividad por el NHE2 (J. Orlowski et al., J. Biol. Chem. 268, 25536). Por lo tanto, sería más exacto referirse a la clonidina como un inhibidor de NHE2. Además de la acción débil sobre el NHE, la clonidina tiene una afinidad alta por el receptor alfa2 adrenérgico y por el receptor imidazolina I1, que median una fuerte acción hipotensora (Emsberger et al., Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

Los compuestos similares a la clonidina que tienen un anillo de tiofeno en lugar del

1098-98

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

anillo de fenilo se conocen a partir del documento DE1941761. Estos compuestos conocidos difieren de las estructuras de fórmula I descritas en la presente memoria, en que tienen radicales R7 y R8 considerablemente menores y, en particular, por el hecho de que R7 y R8 no son capaces de formar a anillo de unión. Por estas diferencias en los sustituyentes R7 y R8, es posible eliminar los efectos cardiovasculares indeseables similares a los de la clonidina descritos anteriormente, ...

Los compuestos de fórmula I se caracterizan porque inhiben el intercambiador sodio/protón celular y, en particular, por su acción inhibidora del NHE3." (Subrayado fuera de texto)

Adicionalmente, la actividad farmacológica mejorada de los compuestos de la invención se presenta en las páginas 66 a 67 de la descripción mediante los valores IC_{50}. Por lo tanto, la descripción de la presente solicitud sí cumple con el literal c) del artículo 28 toda vez que allí se exponen las diferencias y ventajas técnicas de la invención sobre el estado de la técnica.

Por otra parte, el artículo 28 en su literal e) hace referencia a ejemplos con el fin de entender y ejecutar la invención pero en ningún caso se hace referencia a resultados comparativos en relación con el estado de la técnica. En efecto, dicho literal establece lo siguiente:

"e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes"

De acuerdo a lo anterior, es claro que los ejemplos (síntesis y datos farmacológicos) descritos a lo largo de la descripción son suficientes para que una persona versada en la materia entienda y ejecute la invención según lo estipulado en el artículo 28, literal e) de la Decisión 486.

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

Reivindicaciones

En el oficio 9879 se establece que:

- *La reivindicación 4 debe incluir las estructuras para los diferentes compuestos.*
- *No se acepta el término "sal" en las reivindicaciones.*
- *No se acepta la reivindicación 5 porque define un uso.*
- *Las reivindicaciones 12 y 13 podrían aceptarse si la molécula es nueva.*

Con el fin de atender a estos requerimientos, pongo a consideración del señor examinador un nuevo capítulo reivindicatorio donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- En las reivindicaciones 1 y 2 se han limitado los posibles sustituyentes de la fórmula I.
- Las reivindicaciones 3 y 5 a 11 se han eliminado.
- Se incluyen el la reivindicación 4 las estructuras químicas de los compuestos reivindicados de tal manera que se definen claramente moléculas concretas.
- Las reivindicaciones 12 y 13 (nuevas 4 y 5) permanecen en el nuevo pliego dado el carácter novedoso de la molécula.
- La expresión "sus sales farmacéuticamente aceptables" se cambio por "cloruro, bromuro y metanosulfonato, y sus sales del ácido trifluoroacético"

Novedad

El examinador considera que las reivindicaciones 1 a 5, 12 y 13 no son nuevas frente al documento D1 (US 3758476)

Pongo de presente a ese Despacho que el documento **D1** corresponde a la solicitud de patente alemana **DE1941761** que se menciona como estado del arte en la página 10 de la presente solicitud. Más específicamente se dice:

> *"Los compuestos similares a la clonidina que tienen un anillo de tiofeno en lugar del anillo de fenilo se conocen a partir del documento DE1941761. Estos compuestos conocidos difieren de las estructuras de fórmula I descritas en la presente memoria, en que tienen radicales R7 y R8 considerablemente menores y, en particular, por el hecho de que R7 y R8 no son capaces de formar un anillo de unión. Por estas diferencias en los sustituyentes R7 y R8, es posible eliminar los efectos cardiovasculares indeseables similares a los de la clonidina descritos anteriormente, que son mediados por la acción del adrenoreceptor alfa. Al mismo*

200 280

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

tiempo, debido a estas diferencias en los sustituyentes, las propiedades inhibitorias del NHE de los compuestos descritos en la presente memoria son potenciados en el intervalo micromolar y submicromolar, mientras que los compuestos conocidos a partir del documento DE1941761 muestran sólo efectos inhibidores de NHE extremadamente débilmente pronunciados, si se dan. Así, el compuesto representativo principal del documento DE1941761, el agente hipotensor tiamenidina, seleccionado como producto de desarrollo, no tiene, en cada caso a 300 µM, efectos inhibidores sobre los subtipos de NHE NHE1, NHE2, NHE3 y NHE5 que se sometieron a ensayo."

En este orden de ideas, los compuestos de la presente invención son estructuralmente muy diferentes al compuesto divulgado por D1 puesto que los compuestos de D1 presentan radicales menores R7 y R8 que no pueden formar un anillo de unión y, como consecuencia de esta diferencia los compuestos de D1 sólo muestran efectos inhibidores de NHE y no de NH3 como si lo hacen los compuestos reivindicados por mi representada: *"Los compuestos de fórmula I se caracterizan porque inhiben el intercambiador sodio/protón celular y, en particular, por su acción inhibidora del NHE3."*

Adicionalmente, las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio hacen a los compuestos de fórmula I aún más lejanos de los divulgados por D1.

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

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formulario de modificaciones
- Recibo de pago

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

28 OCT. 2008

5

201 201

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① **SOLICITUD DE:**

☐ **Corrección de Errror Material** ☒ **Modificación a una solicitud**

②

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

Dirección: Brüningstrasse 50
Frankfurt am main
Alemania

Domicilio: Frankfurt am main
Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Calle 94A # 7A-09**

Teléfono: **610 74 20** Fax: **610 74 80**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **2.930.616** TPA **2698**

④ **Número de Expediente:** **04.120.498**

⑤ **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio al cual solicito se otorgue el privilegio de patente.

⑥ **Comprobante de pago No.** 08-84,947 **Fecha** 27/10/2008

⑦ **Anexos:**

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧ **NOMBRE** LUIS PATIÑO LEIVA **FIRMA**

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

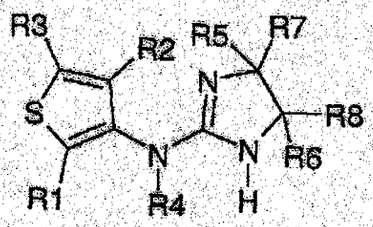
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20159

28 OCT. 2008

6

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que:

R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I O CH_3

R3 es hidrógeno, F, Cl, BR o I;

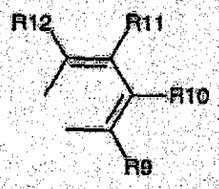
R4 es hidrógeno, metil o etil;

R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;

R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquileno que comprende de 3, 4 o 5 átomos de carbono;

o

R7 y R8 son, juntos, un radical



en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;

R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -OH o $-CF_3$;

R9 y R12 son hidrógeno o F;

o

uno de los sustituyentes R9 y R12

es hidrógeno;

y el otro es F, Cl, Br, I, COOH, CO-NR13R14, o $-(X)_n-C_qH_{2q}-Z$;

R13 y R14 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros;

n es cero o 1;

X es oxígeno;
q es cero, 1;
y
Z es hidrógeno;

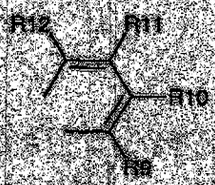
y su cloruro, bromuro y metanosulfonato, y sus sales del ácido trifluoroacético.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R1 y R2 son, independientemente uno de otro F, Cl, Br o CH_3;
R3 es hidrógeno;
R4 es hidrógeno;
R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquileno que comprende de 3, 4 o 5 átomos de carbono;

o

R7 y R8 son, juntos, un radical

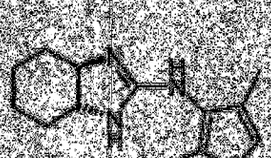


en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;
R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, $-O-CH_3$, -OH o flúor;
R9 y R12 son hidrógeno;
o
uno de los sustituyentes R9 y R12 es hidrógeno;
y el otro es F, Cl, Br o $-(X)_n-C_qH_{2q}-Z$;
n es cero o 1;
X es oxígeno;
q es cero o 1;
Z es hidrógeno;

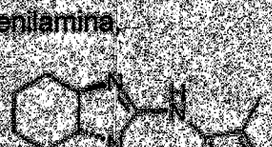
y su cloruro, bromuro y metanosulfonato, y sus sales del ácido trifluoroacético.

3. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionado del grupo que consta de:

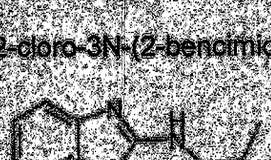
trans-R,R-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,



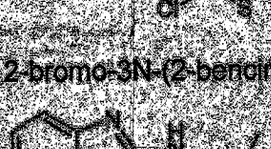
trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,



2-cloro-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,



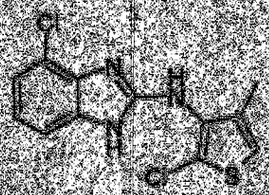
2-bromo-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,



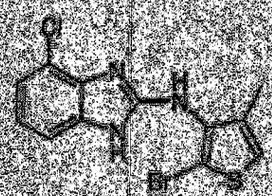
2-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

2-cloro-3N-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

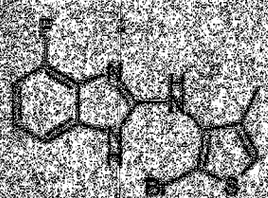
2-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



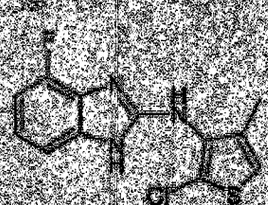
2-bromo-3N-(4-cloro-2-bencimidazolil-amino)-4-metiltiofeno,



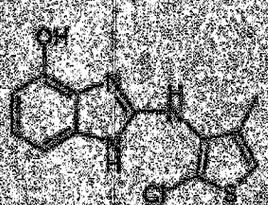
2-bromo-3N-(4-fluoro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



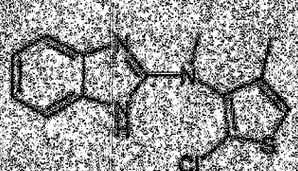
2-cloro-3N-(4-fluoro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



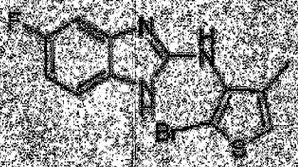
2-cloro-3N-(4-hidroxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



(1H-bencimidazol-2-il)-(2-cloro-4-metiltiofen-3-il)-metilamina,

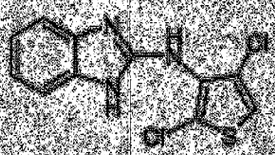


(2-bromo-4-metiltiofen-3-il)-(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amina,



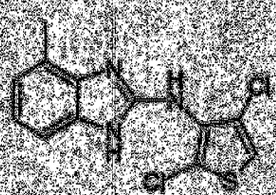
2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,

2,4-dicloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno,

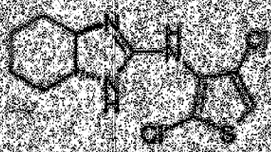


2-bromo-4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,

2,4-dicloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiofeno,



trans-R,R-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina



y

2,4-dicloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tiofeno

y sus sales cloruro, bromuro y metanosulfonato, y sus sales del ácido trifluoroacético.

4. Un medicamento para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, junto con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables.

5. Un medicamento para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, junto con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros compuestos o fármacos farmacológicamente activos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04120498
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/4168
Concepto Técnico No. 3387

Patente de Invención	■	Patente de Modelo de Utilidad	☐		
Vía Nacional	☐				
Vía PCT (fase nacional)	■	Cap.I	☐	Cap. II	■

No. Sol. Internacional PCT/EP03/05465
Fecha de Presentación Internal. 26/05/2003

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**

Descripción: Folios: 56 a 123 y 178

Reivindicaciones: Folios 124 a 131 y 179 a 181 como se radicó inicialmente
Folios 203 a 208 modificadas como respuesta a artículo 45.

Respuesta del solicitante: Folios: 196 a 200

Prioridad: 4/06/2002, país: GE, número: 10224892.3
(Fecha, país número)

2. **Objeto de la invención**

Título de la solicitud: Tiofenos sustituidos, método para su producción, su uso como un medicamento o reactivo de diagnóstico y un medicamento que los comprende. Número de folio: 1

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos potentes inhibidores de intercambiador sodio/proton NHE3, útiles para prevenir o tratar trastornos respiratorios y ronquidos, para mejorar las vías respiratorias, para enfermedades graves y crónicas, hipotensores, trastornos renales, laxante suave, prevención de cálculos biliares, antiarritmicos, enfermedades inducidas por sucesos isquémicos y/o repercusión y por sucesos proliferativos o fibróticos, tratamiento de enfermedades SNC y metabolismo de lípidos, diabetes, coagulación sanguínea, infección por parásitos, etc.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de Tiofeno sustituidos de fórmula (I).

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/4168

210 210

3. **De la solicitud de Patente** (según el caso)

Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

- La reivindicación 5 no son clara ni concisa dado que no se especifica con cuáles compuestos pretende combinar la fórmula (I), se puede deducir que se obtienen millones de combinaciones entre compuestos los cuales no están relacionados estructural, química y funcionalmente con la fórmula (I) reivindicada.

4. **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 4/06/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación*
D_1	US 3758476	2 –(THIENYL-3'-AMINO)-1,3-DIAZACYCLOALKENES	11/09/1973

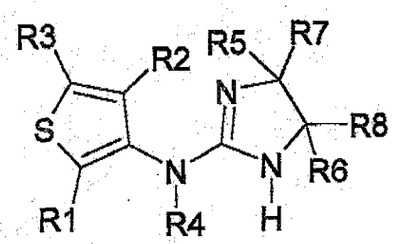
5. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

- Teniendo en cuenta las restricciones al capítulo reivindicatorio realizadas por el solicitante en su respuesta se observa que la molécula reivindicada es exacta a la molécula de la anterioridad seleccionada en previo artículo 45 y se verifica que en efecto los radicales R7 y R8 sí pueden formar un anillo por lo tanto esta molécula de la misma forma tendrá las mismas ventajas que las que recalca el solicitante en su respuesta.

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

Novedad (artículo 16 D486)

Reivindicaciones 1 - 3: Compuestos de fórmula (I).

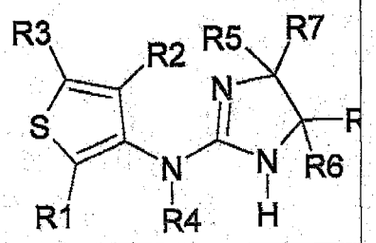
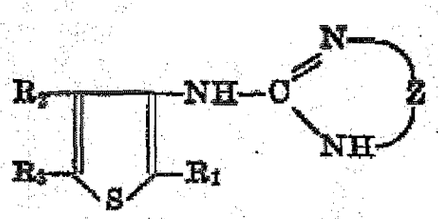
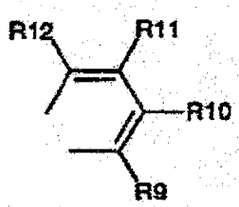


Reivindicaciones 4-5: Medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables que puede estar en combinación con otros compuestos o fármacos farmacológicamente activos.

D1 enseña (ver folio 186 - 187 ln 65 - 66) compuestos 2-(thienyl-3'-amino)-diazacicloalquenos de fórmula (1) con interesantes propiedades farmacológicas tales como disminución de la presión sanguínea.

Así las cosas la formula (I) reivindicada se superpone con la formula (1) del documento D_1, por lo tanto no es novedosa, pues ya se conocía en el estado de la técnica.

- Los elementos característicos de la composición de la reivindicación 1, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica (ver D1 folio 186), según la tabla siguiente:

SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D_1)		comparación
(I)		(1)		
R_1	H, metilo, halógeno	R_1	H, F, Cl, Br, I, alquilo bajo	IGUAL
R_2	H, metilo, halógeno	R_2		IGUAL
R_3	H, halógeno	R_3	H, F, Cl, Br, I	IGUAL
R_4	H		H	IGUAL
R_5	H, enlace	Z F 186 ln 44-45	Cadena de alquileno recta o bifurcada con 2-4 átomos de C que pueden formar un anillo	IGUAL
R_6				IGUAL
R_7	Cadena de alquileno 3-8 C o un anillo aromático de 6 Carbonos 			IGUAL
R_8				IGUAL

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1 - 3, no es nuevo, así como tampoco son nuevos los medicamentos reivindicados según cláusulas 4-5 ya que los compuestos que las conforman no son nuevos.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 5 (folios: 203-208)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3387	**EXAMINADOR TECNICO** Código No. 202087