240 240

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- -00019-0000
Fecha: 2010-07-26 13:48:08 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

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 HALOGENADOS SUSTITUIDOS POR BENCIMIDAZOL Y 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. **3555** notificado el 12 de marzo de 2010, estando dentro del término de prórroga, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad de las Reivindicaciones

En atención a las observaciones hechas por ese Despacho, presento un nuevo pliego reivindicatorio en donde se eliminó la reivindicación 5 objetada por falta de claridad y concisión. Adicionalmente presento como nuevo título: **TIOFENOS HALOGENADOS SUSTITUIDOS POR BENCIMIDAZOL Y MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE.**

Evaluación del Nivel inventivo

El oficio 3555 establece que los compuestos de acuerdo con la presente invención no presentan altura inventiva porque las diferencias que presentan con respecto a los compuestos divulgados por D1 (US 3758476) no conceden a los compuestos un efecto inesperado. Adicionalmente, ese despacho considera que no existe evidencia mediante

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

una relación de comparaciones que permitan concluir sobre las ventajas de la presente invención sobre el estado de la técnica.

En respuesta a las observaciones de su Despacho, presento los siguientes argumentos que demuestran la altura inventiva de los compuestos y medicamentos reivindicados.

Como menciona el señor examinador, el solicitante desea reiterar que la diferencia que se presenta entre esta invención y el documento D1 radica en la definición de R7 y R8 que se hace en la presente invención y la definición de Z en D1.

El anillo que comprende la unidad Z únicamente puede formar un anillo diazaciclopentano o un anillo diazaciclohexano sustituido con 1 o 2 grupos metilo. Los compuestos de D1 nunca pueden formar sistemas de anillos formados por dos anillos enlazados, característica que es necesaria en la presente invención. Para una persona medianamente versada en la materia técnica, los dos anillos enlazados no se derivan evidentemente del anillo formado por Z en D1 dado que son estructural y químicamente completamente diferentes. Adicionalmente, el documento D1 no menciona ninguna actividad inhibitoria de NHE3.

Dado que los compuestos reivindicados son estructural y químicamente muy diferentes con respecto a los compuestos enseñados por D1, no es necesario presentar una "relación de comparaciones" para concluir sobre el nivel inventivo de los compuestos de la invención sobre D1 dado que, 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 fueran efectivos como inhibidores de NHE3 tal y como se presenta en la descripción.

Adicionalmente, no resulta necesario presentar datos comparativos respecto del estado de la técnica que demuestren un efecto técnico superior toda vez que, el efecto inesperado de la invención radica en que los compuestos presentan <u>dos anillos enlazados</u>. A este respecto, 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:

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

"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 el documento D1 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 los compuestos reivindicados fueran inhibidores potentes del intercambiador sodio/protón (NHE), en particular, del intercambiador sodio/protón del subtipo 3 (NHE3) en vista de las diferencias estructurales que presentan con respecto a los compuestos del estado de la técnica.

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de patente a la presente invención toda vez que se hicieron las modificaciones necesarias en atención a las observaciones del examinador y se demostró que la estructura inesperada de los compuestos confiere nivel inventivo a los mismos cumpliendo así con lo estipulado por los artículos 30 y 18 de la Decisión 486.

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: 7560770

26 JUL. 2010

243243

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 No 7A-09**
Teléfono: **756 07 70** Fax: **755 01 58**
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.** 10 - 57,336 **Fecha** 13/07/2010

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

26 JUL. 2010

4

244 20102
244

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-120498- -00019-0000
Fecha. 2010-07-26 13:48:08 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE/YII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 57,336
FECHA : JULIO 13 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383932835	13/07/2010	10,434,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL : $	114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

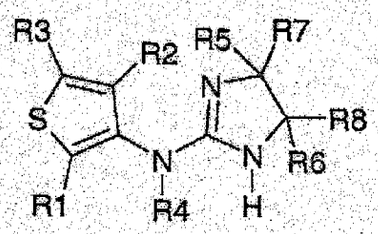
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

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;

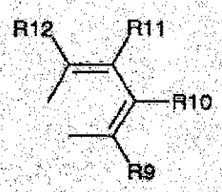
R4 es hidrógeno, metil o etil;

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;

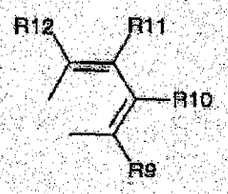
n es cero o 1;

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

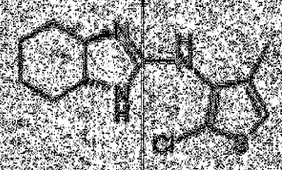


en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;
R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, $-O-CH_3$, -OH o flúor;
R9 y R12 son hidrógeno;
o
uno de los sustituyentes R9 y R12
es hidrógeno;
y el otro es F, Cl, Br o $-(X)_n - C_qH_{2q}-Z$;
n es cero o 1;
X es oxígeno;
q es cero o 1;
Z es hidrógeno;

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

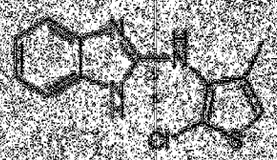
3. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionado del grupo que consta de:

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



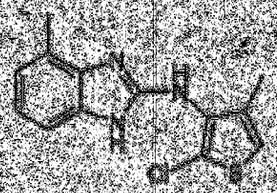
trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

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



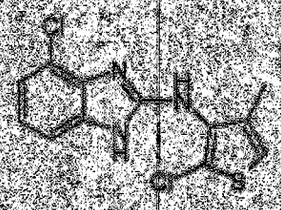
2-bromo-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

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

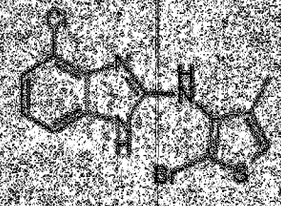


2-cloro-3N-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

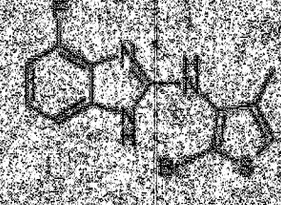
2-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



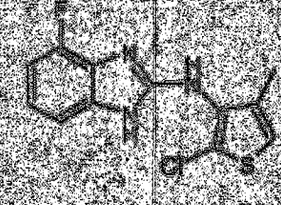
2-bromo-3N-(4-cloro-2-bencimidazolil-amino)-4-metiltiofeno,



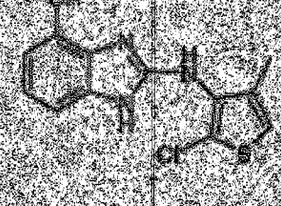
2-bromo-3N-(4-fluoro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



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

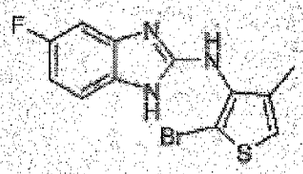


2-cloro-3N-(4-hidroxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,

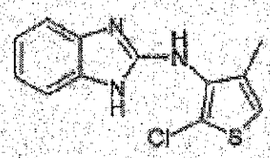


(1H-bencimidazol-2-il)-(2-cloro-4-metiltiofen-3-il)-metilamina,

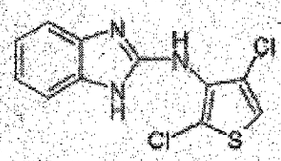
(2-bromo-4-metiltiofen-3-il)-(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amina,



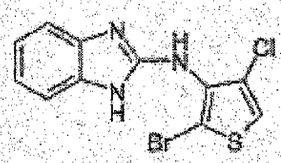
2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



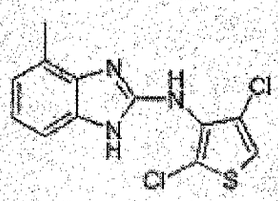
2,4-dicloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno,



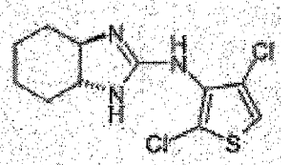
2-bromo-4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,



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

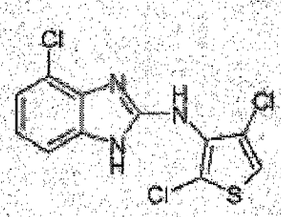


trans-R,R-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina



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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 120498
Clasificación Internacional (IPC): C07D 409/12, A61K 31/4168
Concepto Técnico No. 3193

Patente de Invención	X	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)		Cap. I		Cap. II	X

No. Sol. Internacional PCT/EP03/05465
Fecha de Presentación Internacional 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 57 a 123 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 245 a 250 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 DE 10224892.3 del 04/06/2002

Respuesta del solicitante: Folios 240 a 250.

2. Objeto de la invención

Título: TIOFENOS HALOGENADOS SUSTITUIDOS POR BENZIMIDAZOL Y MEDICAMENTO QUE LOS CONTIENE.

Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en nuevos compuestos derivados de tiofeno que son activos como inhibidores del intercambiador sodio/protón celular del subtipo 3 (NH3) de fórmula general (I) y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos inhibidores potentes del intercambiador NH3 que puedan utilizarse en el tratamiento de afecciones respiratorias y cardiacas.

Para solucionar este problema técnico la presente solicitud proporciona nuevos compuestos derivados de tiofeno de fórmula general (I) y sus composiciones farmacéuticas.