

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041525- -00006-0000

Fecha 2010-01-14 16:47:00 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALI
Act 467 SOLICIPRORROGA Folios: 3

Referencia: Expediente No. 06 041.525

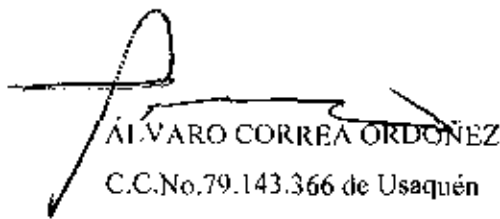
Solicitud de Patente de Invención titulada: "Derivados de disulfuro, sulfuro, sulfóxido y sulfona de azúcares cíclicos y sus usos"

Solicitante: Lacer S.A.

SOLICITUD DE PRÓRROGA PARA DAR RESPUESTA A UN AUTO DE FONDO
(ARTÍCULO 45 DECISIÓN 486)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, solicito una prórroga de 30 días adicionales para dar respuesta al auto notificado por fijación en lista de fecha 16 de Octubre de 2009. Adjunto recibo de caja por \$ 83.000 para cubrir la tasa correspondiente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexo: Recibo de caja por \$83.000

BOGOTÁ 256129-v1-P2006_000010-Prórroga de Término DOC

243
243

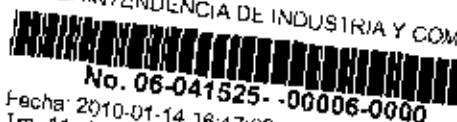
2009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 -- 88,799
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-041525- -00006-0000

Fecha: 2010-01-14 18:47:00 Dep. 2020 DIR NUCVASCOR
Trib. 11 PATENTE/II Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 487 SOLICIPRORROGA Fojos. 3

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCLENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	082754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

==== CONCEPTO ====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

1.2 Capítulo reivindicatorio:

Con el fin de superar las observaciones hechas por su Despacho, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante efectuar modificaciones a la solicitud, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado que comprende 15 reivindicaciones.

En particular se efectuaron las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 15 a 17 dirigidas a una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento, se cancelaron del capítulo reivindicatorio.
- Se eliminó también las reivindicaciones 18 a 33 relacionadas con el uso de al menos un compuesto de la fórmula (I).
- Las reivindicaciones 34-38 dirigidas a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) también se cancelaron del pliego reivindicatorio.
- Se canceló el término "prodroga" del pliego reivindicatorio. Con relación al término "solvato" mi representada afirma que éste es un término claro, aceptado por todas las Oficinas de Patentes del mundo, incluyendo la Europea. Sin embargo, con el fin de agilizar el trámite en Colombia se decide cancelar dicha expresión.

Ahora bien, con relación a la observación de su Despacho para las reivindicaciones 8 a 14, donde se afirma que no se aceptan porque no se encuentran soportadas de manera suficiente en el capítulo descriptivo, mi representada respetuosamente no esta de acuerdo con esta afirmación ya que las combinaciones específicas de los ingredientes activos se describen claramente en la presente solicitud. Ver página 16 de la memoria descriptiva originalmente presentada donde se menciona claramente:

"Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden incluir además un agente trombolítico, preferiblemente un activador del plasminógeno, uroquinasa, estreptoquinasa, alteplasa o anistreplasa. También pueden contener un agente anticoagulante, preferiblemente heparina, dicumarol, acenocumarol, enoxaparina o polisulfato de pentosán. Además, pueden contener adicionalmente un agente

3
247
246

antitrombótico, preferiblemente ácido acetil salicílico, dipiridamol, ticlopidina, clopidrogel, triflusal, polisulfato de pentosano o abciximab. También pueden contener inmunoglobulina o un fragmento de ésta que tenga especificidad por la glicoproteína IIb/IIIa.

De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener además un agente hipolipemiante preferiblemente simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, eptastatina, lifestrol, acifrán, acetemato, glunicato o rosuvastatina. También pueden contener un agente antioxidante/secuestrador de radicales libres, preferentemente seleccionado de entre nicaravén, ranolazina, emoxipina, glutathione, edaravona, raxofelast, licopeno, N-acetil-L-cisteína, N-acetil-D-cisteína, una mezcla racémica de N-acetil-L-cisteína y N-acetil-D-cisteína o carvedilol".

Y el efecto antitrombótico sinérgico in vivo se demuestra claramente en la página 61 de la memoria descriptiva originalmente presentada.

Por lo anteriormente expuesto, se concluye que contrario a lo que afirma el examinador las reivindicaciones 8 a 14 están debidamente sustentadas en la solicitud.

Con relación a la observación hecha por su Despacho en cuanto a que la reivindicación 39, no es clara por sí misma, ya que no se sabe a que hace referencia aclaramos a su Despacho que dicha reivindicación se refiere al compuesto de fórmula 10, mostrada en el ejemplo 9; 2,2-ditio-diisósorbida, Es un compuesto intermedio que resulta de la producción del compuesto reivindicado.

Con respecto a la observación de su Despacho en cuanto a que el término "residuo" no es conciso, mi representada afirma que no entiende dicha objeción ya que el término "residuo" se emplea claramente en este campo.

La definición de residue¹ en inglés es la siguiente:

"In chemistry, **residue** refers to the material remaining after a distillation or an evaporation, or to a portion of a larger molecule, such as a methyl group. It may also refer to the undesired byproducts of a reaction.

In biochemistry and molecular biology, a residue refers to a specific monomer within the polymeric chain of a polysaccharide, protein or nucleic acid. Note that a residue is different from a moiety, which, in the above example would be constituted by the

¹ [http://en.wikipedia.org/wiki/Residue_\(chemistry\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Residue_(chemistry))

248
129

imidazole ring or "the imidazole moiety"

*En español residuo significa: "Material original que permanece después de que un proceso químico o reacción se completa"*²

Adicionalmente, presentamos copia de la página 26 de la patente Española 2 258 365, equivalente a la presente solicitud colombiana, en donde la expresión "residuo" se emplea también en el capítulo reivindicatorio.

Por último, mi representada considera que la reivindicación 1 independiente es clara y concisa, los sustituyentes están claramente definidos, limitados y también se especifica el número de carbonos en los grupos donde es necesario.

Además, en las reivindicaciones dependientes 2 a 7 se limita aún más lo reclamado en la reivindicación 1.

Es importante también citar que en la legislación Colombiana, en materia de patentes no existe ninguna limitación para este tipo de reivindicaciones, por lo tanto, cualquier observación en este sentido es simplemente una apreciación de su Despacho sin fundamento jurídico.

1.3 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró el documento D1 (WO/20420) afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 17 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que D1 afecta la novedad de la presente solicitud por cuanto:

"Se observa que D1 anticipa el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas"

² Diccionario Enciclopédico de Ciencia y Tecnología, Christopher Morris, Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A., 1996, México.

249
278

...Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta dependencia se permite señalar que para la reivindicación 1 y sus dependientes y la reivindicación 8 y sus dependientes; no son nuevos los compuestos de fórmula (I) de la solicitud ni sus composiciones farmacéutica".

Al respecto, mi representada afirma que contrario a lo que afirma su Despacho, la presente invención es novedosa con respecto a D1.

Respetuosamente, mi representada establece que el examinador pasa por alto el hecho de que los compuestos de D1 se retiraron (are disclaimed) del alcance de la presente reivindicación 1. Por favor, ver el final de la reivindicación 1 donde se cita textualmente:

"Con la condición de que cuando RXS.....entonces RXS..no representa....."

Por lo anteriormente expuesto, es claro que los compuestos de D1 no están incluidos en el alcance de la presente reivindicación 1 de la solicitud en estudio, y en consecuencia la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de novedad establecido en la Decisión 486.

1.4 Nivel Inventivo

Aunque su Despacho no presenta observaciones con respecto al requisito de nivel inventivo, con el fin de agilizar el trámite en Colombia, mi representada presenta los siguientes argumentos que sustentan el nivel inventivo de la solicitud en estudio con respecto a D1.

La enseñanzas de D1 hacen alusión a derivados de mononitrato y su empleo como agentes vasodilatadores los cuales disminuyen la tolerancia. Esta propiedad, sin embargo, puede estar relacionada con el hecho de que en algún momento durante el metabolismo, los grupos sulfidrilos libres puedan existir y la persona medianamente experta en la materia entendería que este principio es importante por el hecho de que ninguna tolerancia es permitida.

Sin embargo, no todos los compuestos de la presente invención resultarán en grupos sulfidrilos libres durante el metabolismo. Por lo tanto, un experto en la técnica no podría esperar, estar libre de tolerancia. En otras palabras, un persona medianamente experta en la técnica no habría sido motivada a modificar los compuestos del documento D1 en la

250
2+9

dirección de los compuestos de la presente invención ya que el experto se hubiera preocupado en cuanto a que se perdiera el efecto de tolerancia.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

1.5 Concesión de la patente en otros países

Aunque compartimos la opinión de su Despacho que cada Oficina de Patentes en el mundo es independiente de las decisiones que se tomen en otros países, no puede desatenderse el hecho de que Oficinas con un alto nivel para evaluar los requisitos de patentabilidad como la Europea, en Estados Unidos de América, y Perú que se rige por la misma legislación a la Colombiana en materia de propiedad industrial (Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina), hayan reconocido la novedad y el nivel inventivo de la invención equivalente a la solicitud Colombiana en estudio.

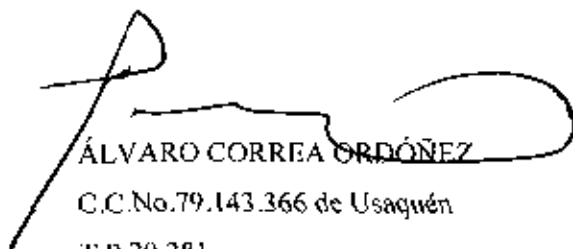
Anexo la copia simple de la carátula y reivindicaciones de las patentes EP 1668017 B1, US 7,521,571 B2, y carátula y resumen de la patente Peruana No.5091.

Así mismo, presento copia simple del examen preliminar internacional en donde la Oficina de Patentes Europea reconoció la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para la totalidad de las 39 reivindicaciones de la presente invención.

25/7
150

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos:

Capítulo reivindicatorio modificado

Copia de las carátulas de las Patentes EP 1668017 B1, US 7,521,571 B2, y carátula y resumen de la patente Peruana No.5091.

Copia del Examen Preliminar Internacional

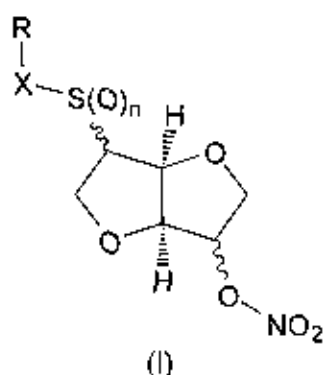
Copia de la página 26 de la patente Española ES 2 258 365

MC:\BDOGDMS-PLS\BDO-VI-P2006_000016-0820.DOC

8
252
251

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) ó un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



donde:

n es un número entero de entre 0, 1, ó 2,

X representa -S(O)_m -, -(C=O)- o un enlace sencillo, donde m es un número entero de entre 0, 1, ó 2; con la condición que cuando X representa -(C=O)- entonces n es 0,

R representa hidrógeno o es un residuo R^a , siendo dicho residuo R^a seleccionado de entre un grupo que comprende:

alquilo C_1 -6;

alquenilo C_2 -6 ;

cicloalquilo C_3 -8 ;

cicloalquilo C_3 -8 , donde un grupo CH_2 es sustituido por O, S, NH o NCH_3 ;

cicloalquenilo C_4 -8;

cicloalquenilo C_4 -8, donde un grupo CH_2 es sustituido por O, S, NH o NCH_3 ;

fenilo;

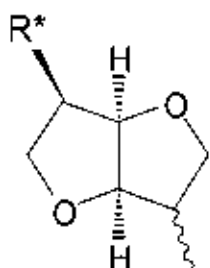
piridilo;

tiofenilo;

nitrosilo;

S-cisteinil;

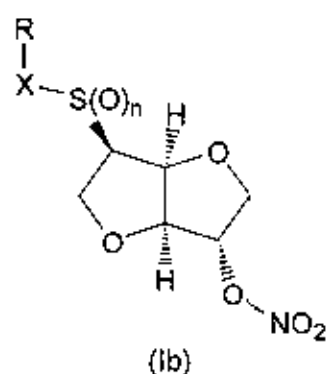
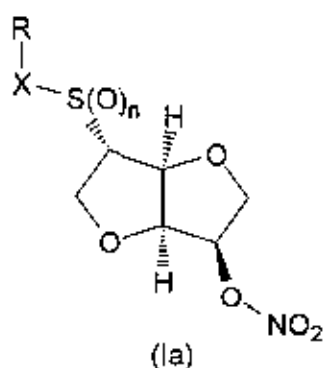
S-glutationil; y



donde R^* es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenoilo C_{4-8} , acetiloxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno,

en el que R^a opcionalmente es substituido por uno a tres grupos seleccionados por separado de entre alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenoilo C_{4-8} , acetiloxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno,

con la condición que cuando $RXS(O)_n-$ y $-ONO_2$ estén en forma trans uno respecto al otro, en lo que respecta al plano de anillo, tal y como se describe en las fórmulas (Ia) y (Ib):



entonces $RXS(O)_n-$ no representa $Z-\overset{O}{\parallel}C-S-$, donde Z es un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo arilo o un grupo aralquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde m, n, ó ambos es 0.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde X representa un enlace sencillo o $-S-$.

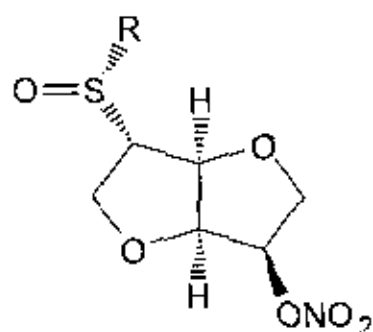
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R representa hidrógeno,

10
24
253

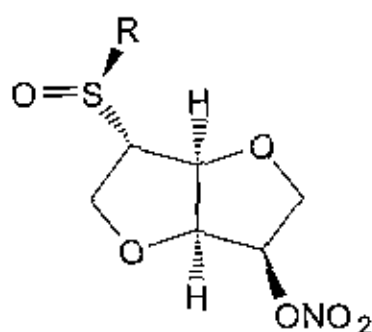
alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, (alquilo C₁₋₆) cicloalquilo C₃₋₈, (alquilo C₁₋₆) cicloalqueno C₄₋₈, fenilo, alquilo(C₁₋₆)fenilo, 5-acetiloxiisosorbid-2-il, 5-hidroxiisosorbid-2-il o 5-nitratoisosorbid-2-il.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R es alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual es un compuesto según la fórmula (Ic) ó (Id):



(Ic)



(Id)

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de entre:

2-tioisosorbida 5-mononitrato,
5,5'-dinitrato-2,2'-ditiodiisosorbida,
2-metiltioisosorbida 5-mononitrato,
2-[(R)-metilsulfinil]isosorbida 5-mononitrato,
2-[(S)-metilsulfinil]isosorbida 5-mononitrato
2-metilsulfinilisosorbida 5-mononitrato,
2-metilsulfonilisosorbida 5-mononitrato,
5-nitroso-2-tioisosorbida 5-mononitrato,
2-(tetrahidropiran-2-il-tio)isosorbida 5-mononitrato,
2-(isosorbidil-2'-ditio)isosorbida 5-mononitrato, y
2-(5'-acetiloxiisosorbidil-2'-ditio)isosorbida 5-mono
nitrato.

8. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como ingrediente(s) activo(s), opcionalmente junto con uno o más excipiente(s),

254

activador(es), agente(s) quelante(s) y/o estabilizador(es) fisiológicamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que además contiene un agente trombolítico, preferentemente un activador del plasminógeno, uroquinasa, estreptoquinasa, alteplasa o anistreplasa.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, que además contiene un agente anticoagulante, preferentemente heparina, dicumarol, acenocumarol, enoxaparina o polisulfato de pentosano.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que además contiene un agente antitrombótico, preferentemente ácido acetil salicílico, dipiridamol, ticlopidina, clopidrogel, triflusal, polisulfato de pentosano o abciximab.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que además contiene una inmunoglobulina o un fragmento de ésta con especificidad para la glicoproteína IIb/IIIa.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que además contiene un agente hipolipemiante, preferentemente simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, eptastatina, lífibrol, acifrán, acitemato, glunicato y rosuvastatina.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, que además contiene un agente antioxidante/secuestrador de radicales libres, preferentemente nicaravén, ranolazina, emoxipina, glutatona, edaravona, raxofelast, licopeno, N-acetil-L-cisteína, N-acetil-D-cisteína, una mezcla racémica de N-acetil-L-cisteína y N-acetil-D-cisteína o carvedilol.

15. Un intermedio de síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que sea 2,2'-dítio-diisorbida.



(11) EP 1 668 017 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
25.02.2009 Bulletin 2009/09

(51) Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01) A61K 31/34 (2006.01)

(21) Application number: 04765682.2

(86) International application number:
PCT/EP2004/010882

(22) Date of filing: 29.09.2004

(87) International publication number:
WO 2005/037842 (28.04.2005 Gazette 2005/17)

(54) DISULFIDE, SULFIDE, SULFOXIDE, AND SULFONE DERIVATIVES OF CYCLIC SUGARS AND
USES THEREOF

DISULFID-, SULFID-, SULFOXID- UND SULFONDERIVATE CYCLISCHER ZUCKER UND DEREN
VERWENDUNGEN

DERIVES DE DISULFURE, SULFURE, SULFOXYDE ET SULFONE DE SUCRES CYCLIQUES ET
UTILISATIONS ASSOCIEES

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
AL HR LT LV MK

(74) Representative: HOFFMANN EITLE
Patent- und Rechtsanwälte
Arabellastrasse 4
81925 München (DE)

(30) Priority: 03.10.2003 ES 200302368

(56) References cited:
EP-A1- 0 530 887 EP-A2- 0 290 885
WO-A1-00/20420 FR-A5- 2 134 698

(43) Date of publication of application:
14.06.2006 Bulletin 2006/24

(73) Proprietor: LACER, S.A.
08025 Barcelona (ES)

- LUCCHI DE O ET AL: "CHEMOSELECTIVE REDUCTION OF ISOSORBIDE-2,5-DINITRATE" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, ROME, IT, vol. 117, no. 3, March 1987 (1987-03), pages 173-176, XP000984806 ISSN: 0018-5603
- NALLET, JEAN PIERRE ET AL: "Synthesis of a series of hexitol and aminodeoxy-hexitol mononitrate derivatives containing a sulfur group and pharmacological evaluation of isolated rat aortas" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, (5), 933-943 CODEN: EJOCFK; ISSN: 1434-193X, 1998, XP001204497

(72) Inventors:
• REPOLLES MOLINER, Jose,
Lacer, S.A.
08025 Barcelona (ES)
• SALAS PEREZ-RASILLA, Eduardo,
Lacer, S.A.
08025 Barcelona (ES)
• PUBILL COY, Francisco,
Lacer, S.A.
08025 Barcelona (ES)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

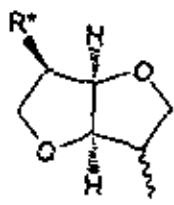
EP 1 668 017 B1

44
258
257

X represents $-(C=O)-$ then n is 0.

R represents hydrogen or is a residue R^a , which residue R^a is selected from the group consisting of:

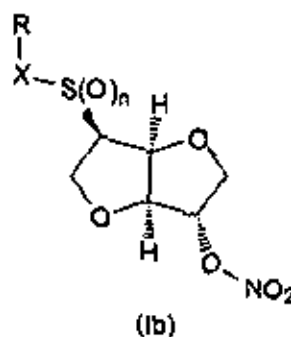
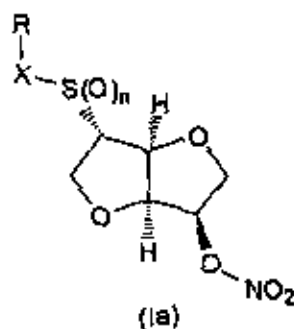
- C₁₋₆ alkyl;
- C₂₋₆ alkenyl;
- C₃₋₈ cycloalkyl;
- C₃₋₈ cycloalkyl, wherein one CH₂ group is replaced by O, S, NH or NCH₃;
- C₄₋₈ cycloalkenyl;
- C₄₋₈ cycloalkenyl, wherein one CH₂ group is replaced by O, S, NH or NCH₃;
- phenyl;
- pyridyl;
- thiophenyl;
- nitrosyl;
- S-cysteinyl;
- S-glutathionyl; and



wherein R^* is selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, acetoxy, hydroxy, ONO_2 and halogen;

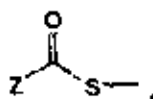
wherein R^a optionally is substituted by one to three groups independently selected from C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, acetoxy, hydroxy, ONO_2 and halogen,

provided that when $RXS(O)_n-$ and $-ONO_2$ are trans to each other with respect to the ring plane as depicted in formulae (1a) and (1b):



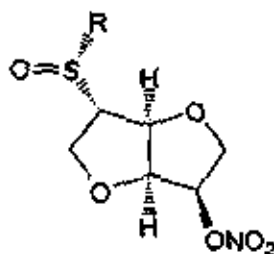
then $RXS(O)_n-$ does not represent

15
259
258

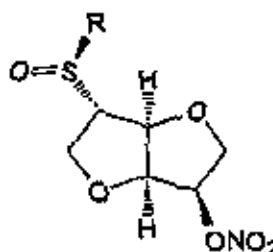


wherein Z is an C₁-C₄ alkyl group, aryl group, or an arealkyl group.

2. A compound according to claim 1, wherein either one or both of m and n is 0.
3. A compound according to any one of claims 1 to 2, wherein X represents a single bond or -S-.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, (C₁₋₈ alkyl)C₃₋₈ cycloalkyl, (C₁₋₈ alkyl)C₄₋₈ cycloalkenyl, phenyl, (C₁₋₈ alkyl)phenyl, 5-acetyloxyisosorbid-2-yl, 5-hydroxyisosorbid-2-yl or 5-nitroisoborbid-2-yl.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R is C₁₋₈ alkyl.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, which is a compound according to formula (1c) or (1d):



(1c)

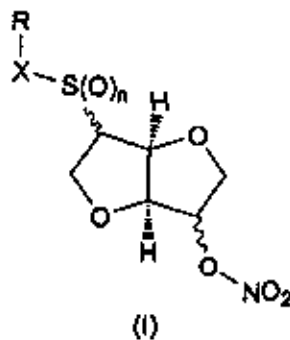


(1d)

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, which is selected from:
 2-thioisoborbid-5-mononitrate,
 5,5'-dinitrate-2,2'-dithiodisoborbid-5-mononitrate,
 2-methylthioisoborbid-5-mononitrate,
 2-[(R)-methylsulfinyl]isoborbid-5-mononitrate,
 2-[(S)-methylsulfinyl]isoborbid-5-mononitrate,
 2-methylsulfinylisoborbid-5-mononitrate,
 2-methylsulfonylisoborbid-5-mononitrate,
 5-nitroso-2-thioisoborbid-5-mononitrate,
 2-[(tetrahydropyran-2-yl-thio)]isoborbid-5-mononitrate,
 2-[(isoborbidyl-2'-dithio)]isoborbid-5-mononitrate, and
 2-[(5'-acetyloxyisoborbidyl-2'-dithio)]isoborbid-5-mononitrate.
8. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient(s) at least one compound according to any one of claims 1 to 7, optionally together with one or more physiologically acceptable excipient(s), activator(s), chelating agent(s) and/or stabilizer(s).
9. The pharmaceutical composition according to claim 8, which further comprises a thrombolytic agent, preferably a plasminogen activator, urokinase, streptokinase, alteplase or anistreplase.
10. The pharmaceutical composition according to claims 8 or 9, which further comprises an anticoagulant agent, preferably heparin, dicoumarol, acenocoumarol, enoxaparin or pentosan polysulfate.

16
260
259

11. The pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 10, which further comprises an antithrombotic agent, preferably acetylsalicylic acid, dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel, triflusal, pentosan polysulfate or abciximab.
12. The pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 11, which further comprises an immunoglobulin or a fragment thereof having a specificity for glycoprotein IIb/IIIa.
13. The pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 12, which further comprises an hypolipemiant agent, preferably simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, eptastatin, ilfibrol, acifran, acitemate, glunicate and rosuvastatin.
14. The pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 13, which further comprises an antioxidant/free radical scavenger agent, preferably nicaraven, ranolazine, emoxipin, glutathione, edaravone, raxofelast, lycopene, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-D-cysteine, a racemic mixture of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-D-cysteine, or carvedilol.
15. The pharmaceutical composition according to any one of the claims 8 to 14 for the prevention and/or treatment of atherosclerosis, endothelial dysfunctions, vasospasm, cardiac allograft vasculopathy, dysfunctions of the circulatory system, platelet activation, thrombosis, stroke, pathological conditions where oxidative stress plays an important role in their pathogenesis, and/or tissue damage due to ischemia and/or due to ischemia-reperfusion.
16. The pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the pathological conditions where oxidative stress plays an important role in their pathogenesis are selected from allergies, stroke, Alzheimer's disease, and ischemic cardiovascular diseases.
17. The pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 14 for the treatment and/or prevention of dysfunctions of the circulatory system, preferably cardiovascular and/or coronary dysfunctions.
18. Use of at least one compound of formula (I) or a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof:



wherein:

n is an integer of 0, 1, or 2,

X represents -S(O)_m-, -(C=O)- or a single bond, wherein m is an integer of 0, 1, or 2, with the proviso that when X represents -(C=O)- then n is 0,

R represents hydrogen or is a residue R^a, which residue R^a is selected from the group consisting of:

- C₁₋₆ alkyl;
- C₂₋₆ alkenyl;
- C₃₋₆ cycloalkyl;
- C₃₋₆ cycloalkyl, wherein one CH₂ group is replaced by O,
- S, NH or NCH₃;
- C₄₋₆ cycloalkenyl;

C₄₋₈ cycloalkenyl, wherein one CH₂ group is replaced by
O, S, NH or NCH₃;

phenyl;

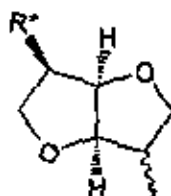
pyridyl;

thiophenyl;

nitrosyl;

S-cysteiny;

S-glutathionyl; and



wherein R^{*} is selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, acetyloxy, hydroxyl, ONO₂ and halogen;

wherein R^{*} optionally is substituted by one to three groups independently selected from C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, acetyloxy, hydroxyl, ONO₂ and halogen,

as active ingredient(s) for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention and/or treatment of atherosclerosis, endothelial dysfunctions, vasospasm, cardiac allograft vasculopathy, platelet activation, thrombosis, stroke, pathological conditions where oxidative stress plays an important role in their pathogenesis, and/or tissue damage due to ischemia and/or due to ischemia-reperfusion.

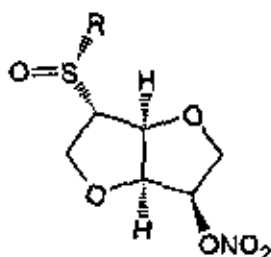
18. The use according to claim 18, wherein either one or both of m and n is 0.

20. The use according to any one of claims 18 or 19, wherein X represents a single bond or -S-.

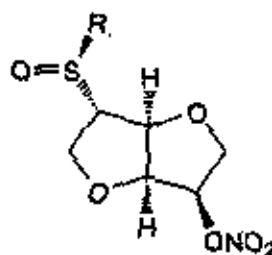
21. The use according to any one of claims 18 to 20, wherein R represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, (C₁₋₆ alkyl)C₃₋₈ cycloalkyl, (C₁₋₆ alkyl)C₄₋₈ cycloalkenyl, phenyl or (C₁₋₆ alkyl)phenyl.

22. The use according to any one of claims 18 to 21, wherein R is C₁₋₆ alkyl.

23. The use according to any one of claims 18 to 22, wherein the compound according to formula (I) is a compound according to formula (1c) or (1d):



(1c)



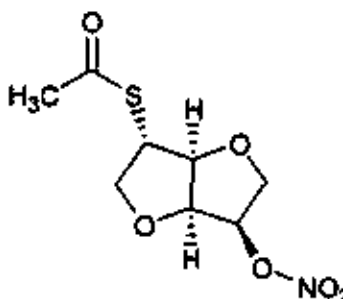
(1d)

18
262
261

24. The use according to any one of claims 18 to 23, wherein the compound of formula (I) is selected from:

- 2-thioisosorbide 5-mononitrate,
- 5,5'-dinitrate-2,2'-dithiodisosorbide,
- 2-methylthioisosorbide 5-mononitrate,
- 2-[(R)-methylsulfinyl]isosorbide 5-mononitrate,
- 2-[(S)-methylsulfinyl]isosorbide 5-mononitrate
- 2-methylsulfinylisosorbide 5-mononitrate,
- 2-methylsulfonylisosorbide 5-mononitrate,
- 5-nitroso-2-thioisosorbide 5-mononitrate,
- 2-(tetrahydropyran-2-yl-thio)isosorbide 5-mononitrate,
- 2-(isosorbidyl-2'-dithio)isosorbide 5-mononitrate, and
- 2-(5'-acetyloxyisosorbidyl-2'-dithio)isosorbide 5-mononitrate.

25. The use according to claim 18, wherein the compound is 2-acetylthioisosorbide 5-mononitrate, which is represented by the following formula:



26. The use according to any one of claims 18 to 25, wherein the pharmaceutical composition further comprises a thrombolytic agent, preferably a plasminogen activator, urokinase, streptokinase, alteplase or anistreplase.

27. The use according to any one of claims 18 to 26, wherein the pharmaceutical composition further comprises an anticoagulant agent, preferably heparin, dicoumarol, acenocoumarol, enoxaparine or pentosan polysulfate.

28. The use according to any one of claims 18 to 27, wherein the pharmaceutical composition further comprises an antithrombotic agent, preferably acetylsalicylic acid, dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel, triflusal, pentosan polysulfate or abciximab.

29. The use according to any one of claims 18 to 28, wherein the pharmaceutical composition further comprises an immunoglobulin or a fragment thereof having a specificity for glycoprotein IIb/IIIa.

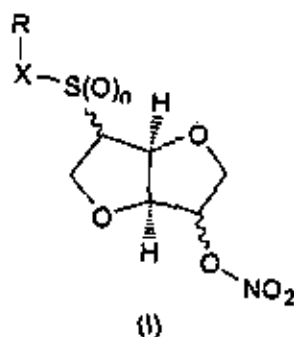
30. The use according to any one of claims 18 to 29, wherein the pharmaceutical composition further comprises a hypolipemiant agent, preferably simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, eptastatin, lilebrol, acifran, acitamate, glunilate or rosuvastatin.

31. The use according to any one of claims 18 to 30, wherein the pharmaceutical composition further comprises an antioxidant/free radical scavenger agent, preferably nicaraven, ranolazine, emoxipin, glutathione, edaravone, raxofelast, lycopene, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-D-cysteine, a racemic mixture of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-D-cysteine, or carvedilol.

32. The use according to any one of claims 18 to 31, wherein the pathological conditions where oxidative stress plays an important role in their pathogenesis are selected from allergies, stroke, Alzheimer's disease, and ischemic cardiovascular diseases.

33. A process for preparing a compound of formula (I), a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof:

19
263
262



wherein:

n is an integer of 0, 1, or 2,

X represents $-S(O)_m-$ or a single bond, wherein m is an integer of 0, 1, or 2,

and R represents hydrogen or is a residue R^a , which residue R^a is selected from the group consisting of:

C_{1-8} alkyl;

C_{2-8} alkenyl;

C_{3-8} cycloalkyl;

C_{3-8} cycloalkyl, wherein one CH_2 group is replaced by O,

S, NH or NCH_3 ;

C_{4-8} cycloalkenyl;

C_{4-8} cycloalkenyl, wherein one CH_2 group is replaced by O, S, NH or NCH_3 ;

phenyl;

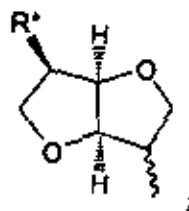
pyridyl;

thiophenyl;

nitrosyl;

S-cysteinyl;

S-glutathionyl; and



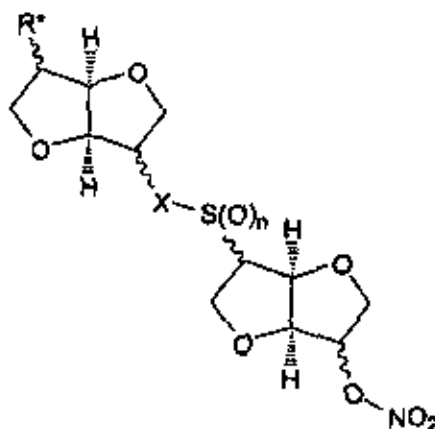
wherein R^* is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, acetoxy, hydroxyl, ONO_2 and halogen,

wherein R^a optionally is substituted by one to three groups independently selected from the group consisting of C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, acetoxy, hydroxyl, ONO_2 and halogen,

which process comprises conducting the following steps:

a) effecting the hydrolysis of a compound of formula (IIa):

21
265
264



wherein:

n is 1 or 2,
X is $-S(O)_m-$, wherein m is 0, 1 or 2, and
R* represents hydroxyl or ONH_2 ;

I, a substitution reaction to obtain:

a compound according to formula (I), wherein:

n is an integer of 0,
X represents a bond,
and R does not represent nitrosyl,

optionally followed by an oxidation to obtain a compound according to formula (I), wherein:

n is an integer of 0,
X represents $-S(O)_m-$, wherein m is an integer of 0 or 1,
and R does not represent nitrosyl;

III, a substitution reaction to obtain:

a compound according to formula (I), wherein:

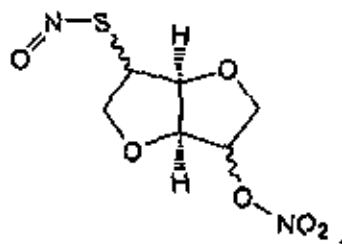
n is an integer of 0, and
X represents $-S-$;

optionally followed by an oxidation to obtain a compound according to formula (I), wherein:

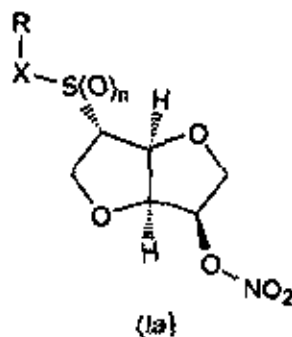
n is an integer of 1 or 2, and
X represents $-S(O)_m-$, wherein m is 0, 1 or 2; or

IV, a nitrosation reaction to obtain:

22
366
165



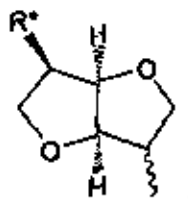
34. A process according to claim 33 for preparing a compound of formula (Ia), a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof:



wherein:

n is an integer of 0, 1, or 2,
X represents -S(O)_m- or a single bond, wherein m is an integer of 0, 1, or 2,
and R represents hydrogen or is a residue R^a, which residue R^a is selected from the group consisting of:

- C₁₋₆ alkyl;
- C₂₋₆ alkenyl;
- C₃₋₈ cycloalkyl;
- C₃₋₈ cycloalkyl, wherein one CH₂ group is replaced by O, S, NH or NCH₃;
- C₄₋₈ cycloalkenyl;
- C₄₋₈ cycloalkenyl, wherein one CH₂ group is replaced by O, S, NH or NCH₃;
- phenyl;
- pyridyl;
- thiophenyl;
- nitrosyl;
- S-cysteinyl;
- S-glutathionyl; and

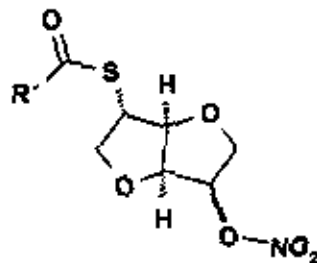


wherein R^{*} is selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, acetoxy, hydroxyl, ONO₂ and halogen,

wherein R^a optionally is substituted by one to three groups independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₄₋₈ cycloalkenyl, acetoxy, hydroxyl, ONO₂ and halogen,

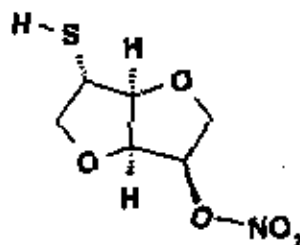
and wherein said process comprises the following steps:

(a) effecting the hydrolysis of a compound of formula (II) :



(II)

wherein R^{*} is C₁₋₆ alkyl, preferably methyl, to obtain 2-thioisosorbide 5-mononitrate (1),



(1)

and

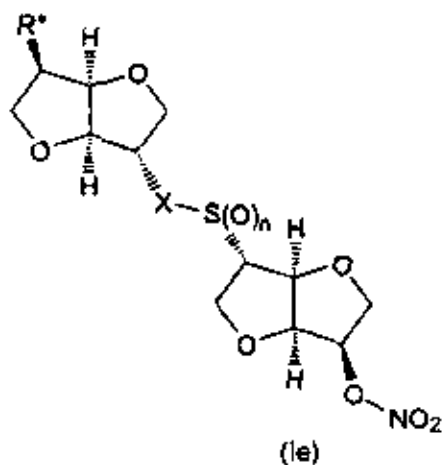
(b) optionally, effecting on the compound (1) prepared according to the step (a):

1. an oxidation reaction to obtain:

5,5'-dinitrate-2,2'-dithio-disosorbide (2) or
2-(isosorbidyl-2'-dithio)-isosorbide 5-mononitrate (8),

optionally followed by a second oxidation to obtain a compound according to formula (1a):

24
268
267



wherein:

n is 1 or 2,
X is $-S(O)_m-$, wherein m is 0, 1 or 2, and
R* represents hydroxyl or ONO_2 ;

II. a substitution reaction to obtain a compound according to formula (1a), wherein:

n is an integer of 0,
X represents a bond,
and R does not represent nitrosyl,

optionally followed by an oxidation to obtain:

a compound according to formula (1a), wherein:

n is an integer of 0,
X represents $-S(O)_m-$, wherein m is an integer of 0 or 1,
and R does not represent nitrosyl;

III. a substitution reaction to obtain:

a compound according to formula (1a), wherein:

n is an integer of 0, and
X represents $-S-$;

optionally followed by an oxidation to obtain a compound according to formula (1a), wherein:

n is an integer of 1 or 2, and
X represents $-S(O)_m-$, wherein m is 0, 1 or 2; or

IV. a nitrosation reaction to obtain:

5-nitroso-2-thioisosorbide 5-mononitrate (6)

35. A process according to claim 33 or 34 that includes steps (a) and (b) II for the preparation of:

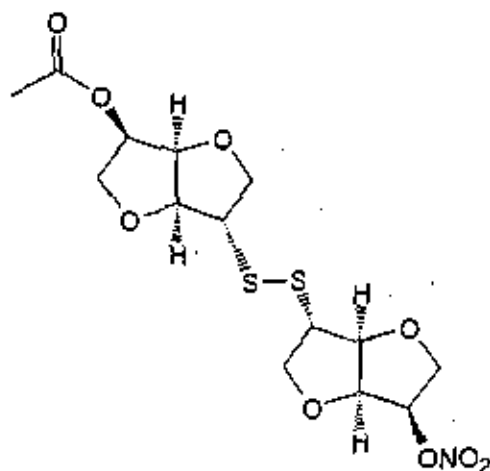
2-[(R)-methylsulfinyl]isosorbide 5-mononitrate, and/or

25
269
646

2-[(S)-methylsulfinyl]isosorbide 5-mononitrate.

36. A process according to claim 35, that includes the separation of both diastereoisomers;

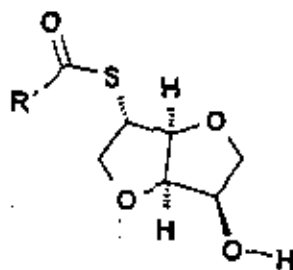
37. A process for preparing a compound of formula (I1) or a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof;



(11)

which process comprises the following steps:

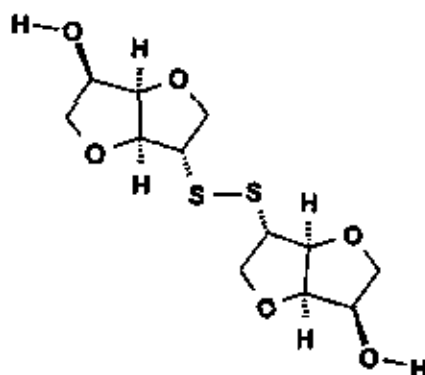
a) effecting an oxidation of a compound of formula (III) :



(III)

wherein R is C₁-C₆ alkyl, preferably methyl, to obtain 2,2'-dithiodisorbide (10).

26
270
269



(10)

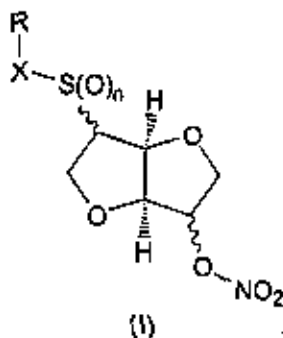
and

(b) effecting a nitration of the compound prepared in step (a) with a nitrating agent in the presence of a carboxylic anhydride, preferably acetic anhydride.

38. 2,2'-dithiodiosorbide.

Patentansprüche

1. Verbindung gemäß Formel (I) oder ein Tautomer, ein pharmazeutisch annehmbares Salz, oder ein Solvat davon;



(I)

worin:

n eine ganze Zahl von 0, 1 oder 2 ist,

$X \cdot S(O)_n$, $-(C=O)-$ oder eine Einfachbindung darstellt, worin m eine ganze Zahl von 0, 1 oder 2 ist, mit der Maßgabe, dass, wenn $X \cdot S(O)_n$ darstellt, n dann 0 ist,

R Wasserstoff darstellt oder ein Rest R^a ist, wobei der Rest R^a ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

C_{1-6} -Alkyl;

C_{2-6} -Alkenyl;

C_{3-8} -Cycloalkyl;

C_{3-8} -Cycloalkyl, worin eine CH_2 -Gruppe durch O, S, NH oder NCH_3 ersetzt ist;

C_{4-6} -Cycloalkenyl;

C_{4-8} -Cycloalkenyl, worin eine CH_2 -Gruppe durch O, S, NH oder NCH_3 ersetzt ist;

Phenyl;

Pyridyl;

(12) **United States Patent**
Moliner et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,521,571 B2**
(45) **Date of Patent:** **Apr. 21, 2009**

(54) **DISULFIDE, SULFIDE, SULFOXIDE, AND SULFONE DERIVATIVES OF CYCLIC SUGARS AND USES**

WO WO 00/20420 4/2000

OTHER PUBLICATIONS

(75) **Inventors:** **Jose Repolles Moliner, Barcelona (ES); Eduardo Salas Perez-Rasilla, Barcelona (ES); Francisco Puigll Coy, Barcelona (ES)**

(73) **Assignee:** **Lacer, Barcelona (ES)**

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 72 days.

(21) **Appl. No.:** **10/544,237**

(22) **PCT Filed:** **Sep. 29, 2004**

(86) **PCT No.:** **PCT/EP2004/010882**

§ 371 (c)(1).

(2), (4) **Date:** **Jun. 5, 2006**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO2005/037842**

PCT Pub. Date: **Apr. 28, 2005**

(65) **Prior Publication Data**

US 2006/0235052 A1 Oct. 19, 2006

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 3, 2003 (ES) 200302368

(51) **Int. Cl.**
C07D 493/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **549/464**

(58) **Field of Classification Search** **549/464**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,896,186 A 5/1975 Dvorch et al.
4,371,703 A 2/1983 Stoss
4,891,373 A * 1/1990 Stoss et al. 514/228.2
5,663,766 A * 9/1997 Byrne et al. 514/470
6,858,632 B2 * 2/2005 Moliner et al. 514/338
2002/0013483 A1 1/2002 Brader et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

AT 21345/95 3/1995
CN 1322205 A 11/2001
EP 0 290 885 11/1998
EP 0 530 887 A1 3/1993
EP 1 120 419 A1 8/2001
ES 2 142 773 4/2000
ES 2 142 773 A1 * 4/2000
FR 2 134 698 12/1972
RU 96121403 10/1996
WO WO 03/03037 * 2/1993

Caveda L. et al., "Inhibition of Cultured Cell Growth by Vascular Endothelial Cadherin (Cadherin-5/VE-Cadherin)", *J. Clin. Invest.*, 98(4):886-893 (1996).

Del Maschio A. et al., "Polymorphonuclear Leukocyte Adhesion Triggers the Disorganization of Endothelial Cell-to-Cell Adherence Junctions", *The Journal of Cell Biology*, 135(2):497-510 (1996).

Wachsm R., "Assays with Isolated Vascular Tissue for Endothelium-Derived Relaxing Factor, Nitric Oxide and Nitric Oxide Donors", *Festlich & Stander, eds., John Wiley & Sons*, pp. 567-581 (1996).

Nallet J.P. et al., "Synthesis of a Series of Hexitol and Aminoalkoxyhexitol Mononitrate Derivatives Containing a Sulfur Group and Pharmacological Evaluation on Isolated Rat Aorta", *Eur. J. Org. Chem.*, 933-943 (1998).

Hizata Y. et al., "Effect of JIV-506, a Novel Vasodilator, on Experimental Angina Model in Rats", *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 31(2):322-326 (1998).

Springer T. et al., "How Different Constituents of Human Plasma and Low Density Lipoprotein Determine Plasma Oxidizability by Copper", *Chemistry and Physics of Lipids*, 91:39-52 (1998).

Fucini G. et al., "Antithrombotic Efficacy of a Novel Murine Antihuman Factor IX Antibody in Rats", *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 19:2554-2562 (1999).

Shore B. et al., "Rabbits as a Model for the Study of Hyperlipoproteinemia and Atherosclerosis", *Day CE (ed) Atherosclerosis Drug Discovery*, 123-141 (1976).

De Lucchi O., "Chemoselective Reduction of Isosorbide-2,5-Dinitrate", *Gazzetta Chimica Italiana, Società Chimica*, 117(3):173-176 (1987), XP-000984806.

Kurz K.D. et al., "Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride", *Thrombosis Research*, 60(4):269-280 (1990).

(Continued)

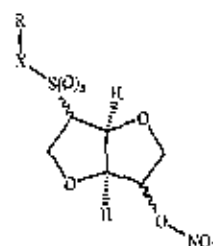
Primary Examiner—D. Margaret Seaman

Assistant Examiner—Nizal S Chandrakumar

(74) **Attorney, Agent, or Firm—Scully, Scott, Murphy & Presser, P.C.**

(57) **ABSTRACT**

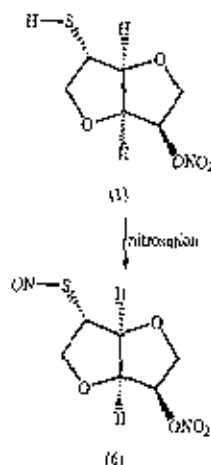
In the present invention there are disclosed new derivatives of dihydrohexite mononitrate corresponding to formula (I), tautomers, pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and solvates thereof as well as pharmaceutical compositions comprising these compounds and uses thereof.



9 Claims, No Drawings

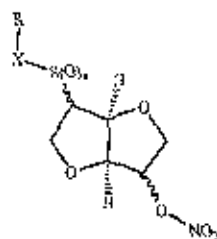
39

Scheme A:



The invention claimed is:

1. A compound according to formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, thereof:



wherein:

n is an integer of 0, 1, or 2

X represents $-S(O)_m-$, $-(C=O)-$ or a single bond, wherein m is an integer of 0, 1, or 2, with the proviso that when X represents $-(C=O)-$, then n is 0,

R represents hydrogen or is a residue R^* , which residue R^* is selected from the group consisting of:

C_{1-6} alkyl;

C_{2-6} alkenyl;

C_{3-8} cycloalkyl;

C_{3-8} cycloalkyl, wherein one CH_2 group is replaced by O, S, NH or NH_2 ;

C_{4-8} cycloalkenyl;

C_{4-8} cycloalkenyl, wherein one CH_2 group is replaced by O, S, N or NH_2 ;

phenyl;

pyridyl;

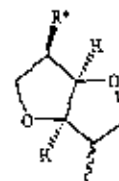
thiophenyl;

nitrosyl;

S-cysteinyl;

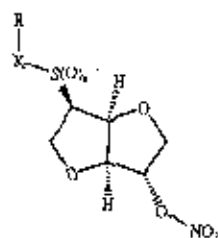
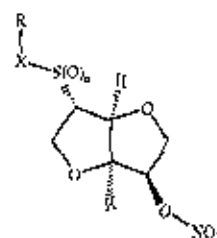
S-gluthionyl; and

40

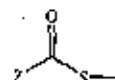


wherein R^* is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, acetyloxy, hydroxyl, ONO_2 and halogen, wherein R^* optionally is substituted by one to three groups independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, acetyloxy, hydroxyl, ONO_2 and halogen,

provided that when $RXS(O)_n-$ and $-ONO_2$ are trans to each other with respect to the ring plane as depicted in formulae (Ia) and (Ib):



then $RXS(O)_n-$ does not represent



wherein Z is an C_{1-6} alkyl group, aryl group, or an aralkyl group.

2. A compound according to claim 1, wherein either one or both of m and n is 0.

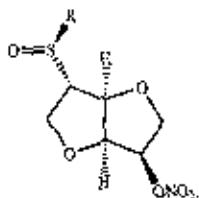
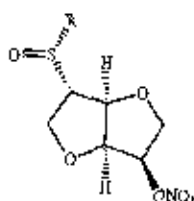
3. A compound according to claim 1, wherein X represents a single bond or $-S-$.

4. A compound according to claim 1, wherein R represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl, $(C_{1-6}$ alkyl) C_{3-8} cycloalkyl, $(C_{1-6}$ alkyl) C_{4-8} cycloalkenyl, phenyl, $(C_{1-6}$ alkyl)phenyl, 5-acetyloxyisorbid-2-yl, 5-hydroxyisorbid-2-yl or 5-nitroisorbid-2-yl.

5. A compound according to claim 1, wherein R is C_{1-6} alkyl.

6. A compound according to claim 1, which is a compound according to formula (Ic) or (Id):

41



42

7. A compound according to claim 1, which is selected from:

- (1c) 2-thioisorbide 5-mononitrate,
- 5 5,5'-dinitrate-2,2'-dithiodiisorbide,
- 2-methylthioisorbide 5-mononitrate,
- 2-[(R)-methylsulfinyl]isorbide 5-mononitrate,
- 2-[(S)-methylsulfinyl]isorbide 5-mononitrate
- 2-methylsulfinylisorbide 5-mononitrate,
- 2-methylsulfonylisorbide 5-mononitrate,
- 10 5-nitroso-2-thioisorbide 5-mononitrate,
- (1d) 2-(4-aryldropyran-2-yl)-thioisorbide 5-mononitrate,
- 2-(isorbidyl)-2'-dithioisorbide 5-mononitrate, and
- 2-(5'-acetoxyisorbidyl)-2'-dithioisorbide 5-mononitrate.
- 15 8. A pharmaceutical composition comprising as active ingredients at least one compound according to claim 1, optionally together with one or more physiologically acceptable excipient(s).
- 9. 2,2'-dithiodiisorbide.

* * * * *

30
274
273

CONSULTA DE
EXPEDIENTES


COMISIONES

OFICINAS

Dirección de Inventiones
y Nuevas Tecnologías

Consulta de expedientes

Búsquedas por título

Dirección de Derecho de
AutorDirección de Signos
DistintivosSala de la Propiedad
Intelectual

DIN - CONSULTA DE EXPEDIENTES

Nº de expediente 957 Año 2004

Nº DE EXPEDIENTE 957-2004/OIN

Fecha de Presentación 2004-09-30

Lugar Presentación INDECOPI

Ver Gráfico

Ver Anualidades

Datos del Registro

Título :

Fecha de Concesión :

Clasificación :

Nº Título :

Prioridades :

Patente de Invención

DERIVADOS DE DISULFURO, SULFURO, SULFOXIDO Y S
AZUCARES CICLICOS

2008-09-25

Fecha de Vencimiento : 2024-09

C07D 493/04; A61K 31/34

5091

Fecha Publicación : 2005-06

Número: 200302368, Fecha: 2003-10-03, País: ES

SE REFIERE A DERIVADOS DE DISULFURO, SULFURO, S
SULFONA DE MONOHIDRATO DE 1,4:3,6 DIANHIÓRHO
AZÚCARES DE FORMULA I DONDE n ES 0 A 2; X ES -(C
(=O)-, ENLACE SENCILLO, DONDE m ES 0-2, CON LA C
QUE CUANDO X REPRESENTA -(C=O)- ENTONCES n ES
RESIDUO Ra SIENDO DICHO RESIDUO Ra SELECCIONA
ALQUILO C1-C6, ALQUENILO C2-C6, CICLOALQUILO C3-
CICLOALQUENILO C4-C6, PIRIDILO, TIOFENILO, NITRO
OTROS. LOS COMPUESTOS SE SELECCIONAN DE 2-TIOI
5-MONONITRATO, 5,5'-DINITRATO-2,2'-DITIOIJSOSOF
METILTIOIJSOSORBIDA 5-MONONITRATO, 2-[(R)-METIL
ISOSORBIDA 5-MONONITRATO, 2-[(S)-METILSULFINIL]
ISOSORBIDA 5-MONONITRATO, 2-METILSULFINILISOC
MONONITRATO, ENTRE OTROS. SE REFIERE TAMBIEN A
COMPOSICION QUE COMPRENDE ADICIONALMENTE UN
TROMBOLITICO, UN AGENTE ANTICOAGULANTE DE PRE
HEPARINA; UN AGENTE ANTITROMBOTICO DE PREFERE
ACETIL SALICILICO, DIPIRIDAMOL, TICLOPIDINA, ENTR
UN AGENTE HIPOLIPEMIANTE COMO SIMVASTATINA, LC
ENTRE OTROS AGENTES. SE REFIERE TAMBIEN A UN PR
PARA LA PREPARACION

Resumen :

Personas Jurídicas / Naturales

TITULAR :

LACER, S.A.

SOLICITANTE : LACER, S.A.
 INVENTOR : SALAS PEREZ-RASILLA EDUARDO
 INVENTOR : PUBILL COY FRANCISCO
 INVENTOR : REPOLLES MOLINER JOSE
 REPRESENTANTE : ESTUDIO BARREDA MOLLER

Conclusión del Expediente y Estado Actual

Conclusión :	OTORGADO	Fecha de Conclusión :	2008-09
Estado Actual :	OTORGADO	Fecha Estado :	2008-09

Seguimientos Administrativos

Fecha	Acción
2004-09-30	ADMISIBLE
2004-10-22	NOTIFICACION POR OBSERVACIONES DE FORMA
2004-11-11	PRORROGA POR OBSERVACIONES DE FORMA
2005-01-03	EX. DE FORMA CONCLUIDO
2005-05-30	ORDEN DE AVISO EMITIDO
2005-06-10	CARGO DE ORDEN DE AVISO
2005-06-23	PUBLICACIÓN
2005-08-01	PAGO POR EXAMEN DE FONDO
2007-01-16	ARMADO
2007-03-15	DESIGNACION DE PERITO
2007-04-04	ENTREGA DE INFORME EXAMEN DE FONDO PARA RE
2007-04-04	INFORME EXAMEN DE FONDO REVISADO
2007-04-09	INFORME COMUNICADO
2007-04-11	CARGO DE INFORME EX. FONDO COMUNICADO
2007-04-13	PRORROGA A INFORME COMUNICADO
2007-08-10	RESPUESTA A INFORME COMUNICADO
2007-08-10	PAGO POR EXAMEN ADICIONAL
2007-11-14	PASE A INFORME ADICIONAL
2007-12-14	ENTREGA DE INFORME ADICIONAL PARA REVISION
2008-01-10	INFORME ADICIONAL REVISADO
2008-01-11	INFORME ADICIONAL COMUNICADO
2008-01-17	CARGO INFORME ADICIONAL COMUNICADO
2008-01-18	PRORROGA A INFORME ADICIONAL COMUNICADO
2008-04-29	RESPUESTA A INFORME ADICIONAL
2008-08-12	PASE A INFORME ADICIONAL
2008-09-11	ENTREGA DE INFORME ADICIONAL PARA REVISION
2008-09-11	INFORME ADICIONAL REVISADO

31
275
274

2008-09-12	PROYECTESE RESOLUCION DE CONCESION
2008-09-12	PROYECTO DE RESOLUCION TIPEADO
2008-09-12	PASE PROYECTO DE RESOLUCION PARA REVISION
2008-09-24	PROYECTO DE RESOLUCION REVISADO (MCM)
2008-09-25	PASE A FIRMA RESOLUCION
2008-09-25	RESOLUCION FIRMADA 1RA INSTANCIA (OTORGADO)
2008-11-03	PASE A ARCHIVO

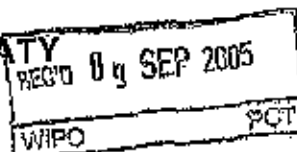
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)



32
236
77

Applicant's or agent's file reference 105625 afubr		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2004/010882		International filing date (day/month/year) 29.09.2004		Priority date (day/month/year) 03.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D493/04, A61K31/34				
Applicant LACER, S.A.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 22 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 03.08.2005		Date of completion of this report 08.08.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523556 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4466		Authorized Officer Klein, D Telephone No. +49 89 2399-7898		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010882

33
237
276

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the Receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-66 as originally filed

Claims, Numbers

1-39 received on 03.08.2005 with letter of 03.08.2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/010882

34
238
272

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	---
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	---
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	---

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/010882

35/
2798
278

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 00/20420 A1 (LACER, S.A; REPOLLES MOLINER, JOSE; PUBILL COY, FRANCISCO; CABEZA LLOR) 13 April 2000 (2000-04-13)
- D2: LUCCHI DE O ET AL: "CHEMOSELECTIVE REDUCTION OF ISOSORBIDE-2,5-DINITRATE" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, ROME, IT, vol. 117, no. 3, March 1987 (1987-03), pages 173-176, XP000984806 ISSN: 0016-5603
- D3: NALLET, JEAN PIERRE ET AL: "Synthesis of a series of hexitol and aminodeoxy-hexitol mono-nitrate derivatives containing a sulfur group and pharmacological evaluation of isolated rat aortas" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, (5), 933-943 CODEN: EJOCFK; ISSN: 1434-193X, 1998, XP001204497
- D4: EP-A1-0 530 887 (LABORATOIRES HOECHST S.A) 10 March 1993 (1993-03-10)
- D5: EP-A2-0 290 885 (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A) 17 November 1988 (1988-11-17)
- D6: FR-A-2 134 6985 (AMERICAN HOME PRODUCTS; AMERICAN HOME PRODUCTS,US) 8 December 1972 (1972-12-08)

Novelty and Inventiveness (Art. 33(2) &(3) PCT):

claims 1-17,34-39 :

The subject-matter of claims 1-17, 34-39 concern derivatives of 1,4:3,6 dianhydrohexite for the treatment of vascular disorders and the process for the preparation thereof.

Since none of the available prior art discloses said subject-matter, claims 1-17,34-39 are considered new according to Art. 33(2) PCT.

279 36
380

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/010882

Furthermore, the claimed compounds cannot be derived from the combination of D1 with D2-D6 in an obvious manner and, the fact that they also possess antithrombotic activity at a dose that does not modify blood pressure and additional synergise with other compounds such as thrombolitics, anticoagulants, etc, (which are disclosed in the available prior art) is also considered as an unexpected effect which contributes to the acknowledgment of inventiveness.

Claims 18-33 :

Claims 18-33 concern uses of the compounds of claims 1-17 as well compounds known from D1.

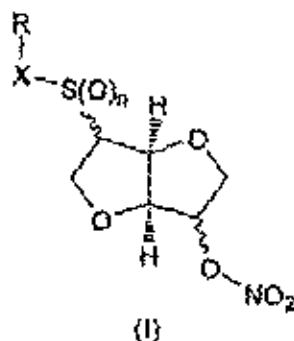
Since none of the claimed uses are disclosed or suggested in the prior art, claims 18-33 are considered new and inventive according to Art. 33(2) & (3) PCT.

Remark concerning Clarity (Art 6 PCT) :

The wording "...where a deficit of nitric oxide plays an important role in their pathogenesis.." in claims 15,18,19 is vague and unclear as to what it means, "importance" being something quite relative.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

n es un número entero de entre 0, 1, o 2,

X representa $-S(O)_n-$, $-(C=O)-$ o un enlace sencillo, donde n es un número entero de entre 0, 1, o 2, y

R representa hidrógeno o un residuo de entre los siguientes:

C_{1-6} alquilo;

C_{2-6} alqueno;

C_{3-7} cicloalquilo;

C_{3-6} cicloalquilo, donde un grupo CH_2 es sustituido por O, S, NH o NCH_3 ;

C_{4-8} cicloalqueno;

C_{4-6} cicloalqueno, donde un grupo CH_2 es sustituido por O, S, NH o NCH_3 ;

fenilo;

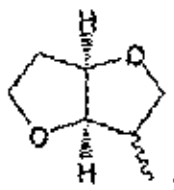
piridilo;

tiófenilo;

nitrosilo;

S-cisteinil;

S-glutationil; y



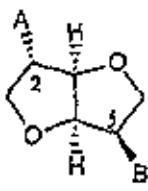
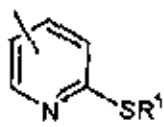
y este último residuo puede estar opcionalmente sustituido hasta por tres grupos independientes seleccionados de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alqueno, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloalqueno, acetoxi, hidroxilo, ONO_2 y halógeno.

PCT

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional



SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 493/04, A61K 31/34 // C07D 213/80, (C07D 493/04, 307:00)		(11) Número de publicación internacional: WO 00/20420
A1		(43) Fecha de publicación internacional: 13 de Abril de 2000 (13.04.00)
(21) Solicitud internacional: PCT/ES99/00316		Marek. W. [PL/CA]; University of Alberta, Department of Pharmacology, 9-50 Medical Science Building, 114 Street - 89 Avenue, Edmonton, Alberta T6G 2M7 (CA). SALAS PEREZ-RASILLA, Eduardo [ES/ES]; Calle Cartagena, 258-260, E-08025 Barcelona (ES). MARTINEZ BONNIN, Juan [ES/ES]; Passeig del Born, 27-29, E-08003 Barcelona (ES).
(22) Fecha de la presentación internacional: 4 de Octubre de 1999 (04.10.99)		
(30) Datos relativos a la prioridad: P 9802076 7 de Octubre de 1998 ES (07.10.98)		
(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LACER, S.A. [ES/ES]; Calle Cerdaña, 350, E-08025 Barcelona (ES).		
(72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): REPOLLES MOLINER, José [ES/ES]; Calle Paris, 46-48, E-08029 Barcelona (ES). PUBILL COY, Francisco [ES/ES]; Gran Via Corts Catalanes, 7039, E-08020 Barcelona (ES). CABEZA LLORENTE, Lydia [ES/ES]; Calle Vilapicina, 8, E-08031 Barcelona (ES). CARBO BANUS, Marcel·lí [ES/ES]; Calle Albert Piayol, 2-4, E-08029 Barcelona (ES). NEGRIE ROTES, Cristina [ES/NL]; De Savornin Lohmanplein 2, NL-2314 EV Leiden (NL). CERDA RIUDAVETS, Juan Antonio [ES/ES]; Calle Lacy, 94, E-08202 Sabadell (ES). FERRER SISO, Alicia [ES/ES]; Calle Concepción Arenal, 49-51, E-08027 Barcelona (ES). RADOMSKI,		(74) Mandatario: FERREGÜELA COLON, Eduard; Calle Provènza, 304, E-08003 Barcelona (ES).
		(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, 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, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (G), GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
		Publicada Con informe de búsqueda internacional.
(54) Title: DERIVATIVES OF ISOSORBID MONONITRATE, UTILIZATION AS VASODILATOR AGENTS WITH REDUCED TOLERANCE		
(54) Título: DERIVADOS DE MONONITRATO DE ISOSORBIDA Y SU EMPLEO COMO AGENTES VASODILADORES CON TOLERANCIA DISMINUIDA		
 (I)  (a)		
(57) Abstract		
Disclosed are derivatives of isosorbide mononitrate and pharmaceutically acceptable salts thereof which have a vasodilator activity with a reduced tolerance effect, having the general formula (I) wherein A and B represent independently any of the groups -NO₂ and -CO-R, Z being an atom of oxygen or sulfur, and R being optionally substituted C₁-C₄ alkyl, aryl or aralkyl group or the group (a) wherein R¹ is hydrogen or optionally substituted C₁-C₄ alkyl, aryl or aralkyl group, so that always either A or B is -NO₂ but never both at the same time, when Z is a sulfur atom R is optionally substituted C₁-C₄ alkyl, aryl or aralkyl group, and when Z is an oxygen atom R is the group (a).		
(57) Resumen		
Se describen nuevos derivados de mononitrato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad vasodilatadora con un efecto de tolerancia disminuido, de fórmula general (I) en la que A y B representan indistintamente cualquiera de los grupos -NO₂ y -Z-CO-R, siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, o el grupo (a), en el que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, de manera que siempre uno de A o B es -NO₂, pero nunca los dos a la vez, cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, y cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo (a).		

283
282

circulatorio, especialmente a nivel cardiovascular y coronario.

Por ello, los compuestos de la fórmula general (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados, mediante el empleo de las técnicas galénicas convencionales, para preparar medicamentos que pueden ser administrados por diferentes vías.

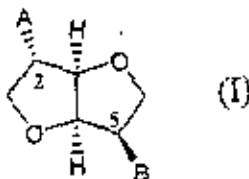
A modo de ejemplo se puede señalar que por vía oral pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos tales como comprimidos, cápsulas, jarabes y suspensiones. Por vía parenteral en forma de soluciones o emulsiones, etc. Pueden administrarse también por vía tópica en forma de cremas, pomadas, ungüentos, etc., y también por vía transdérmica, por ejemplo por medio de parches y apósitos. También pueden aplicarse directamente al recto, en forma de supositorios. Las preparaciones pueden contener transportadores aceptables fisiológicamente, excipientes, activadores, agentes quelantes, estabilizadores, etc. En el caso de inyectables pueden incorporarse tampones fisiológicamente aceptables, agentes solubilizantes o isotónicos. La dosis diaria puede variar dependiendo de la sintomatología, de la edad, del peso corporal de los pacientes, del modo de administración, etc., y la dosis normal diaria para una persona adulta puede estar comprendida entre 1 y 500 mg, pudiendo ser administrada en una sola dosis o dividida en varias tomas al día.

En los ejemplos que se exponen en esta descripción se detallan los procedimientos apropiados para obtener varios de los compuestos asignables a la fórmula general (I). A la vista de dichos ejemplos, para el experto en la materia resulta evidente y directa la manera de obtener los compuestos no ejemplificados expresamente, me-

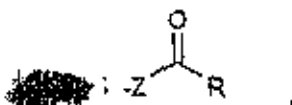
284
783

REIVINDICACIONES

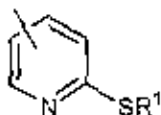
1. Compuestos derivados de mononitrato de iso-
5 sorbida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que
responden a la fórmula general (I)



- 10 en la que A y B representan indistintamente cualquiera de
los grupos



- 15 siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R representa
un grupo alquilo C₁-C₄, arilo o aralquilo, eventualmente
substituido, o el grupo



20

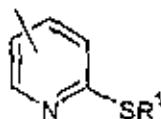
en el que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, arilo
o aralquilo, eventualmente substituido;
todo ello de manera que:

- a) siempre uno de A o B es -ONO₂, pero nunca los dos
25 a la vez;

285
284

- b) cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo C_1-C_4 , arilo o aralquilo, eventualmente substituido; y
- c) cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo

5



en el que R¹ representa los grupos indicados anteriormente.

10

2. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque cuando S es un átomo de azufre, R es un grupo alquilo de cadena corta C_1-C_4 , y , cuando Z es un átomo de oxígeno, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta C_1-C_4 .

15

3. Compuestos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque el substituyente B es el grupo $-ONO_2$.

20

4. El compuesto 5-mononitrato de 2-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

5. El compuesto, 2-mononitrato de 5-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

6. El compuesto 5-mononitrato de 2-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

285
286

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
✓ ALVARO CORREA ORDOÑEZ

ASUNTO	Radicación	06-041525
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	05085
	Folios	10

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/010882
Fecha de Presentación Interna. Septiembre 29 de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 50 a 119 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 120 a 141 como se radicó inicialmente
Folios: 252 a 255 modificadas
- 1.3. Prioridad: ES No. 200302368 del 03 de Octubre de 2003
- 1.4. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 Folios: 245 a 281

2. Objeto de la invención

Título: "DERIVADOS DE DISULFURO, SULFURO, SULFOXIDO Y SULFONA DE AZUCARES CICLICOS". Modificado en folio 245.

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

Reivindicaciones 1 a 7: Compuesto de fórmula (I)

- ✓ Reivindicaciones 8 a 14: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 15: Intermediario de síntesis de un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) que sea 2,2'-ditio-diisoborbida

Exp 2006 041525

El problema a planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer novedosos compuestos de derivados del mononitrato de dianhidrohexitol; los cuales son capaces de proporcionar un potente efecto vasodilatador y que, al mismo tiempo, modifican otros procesos patológicos involucrados en las enfermedades cardiovasculares.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta un compuesto de fórmula (I), su proceso de preparación y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/34

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1; no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; solicitando un número grande de compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I); los radicales que están soportados en los ejemplos son:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
R	Hidrógeno, alquilo (CH ₃), 
R'	-ONO ₂
X	Enlace simple, -(C=O)-S(O) _m siendo m=1
N	Cero (0)

- Las Reivindicaciones 9 a 14; reivindican una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) con otros ingredientes activos; las mismas no se aceptan porque no se encuentran soportadas de manera suficiente en el capítulo descriptivo; únicamente se presentan resultados de sinergismo del compuesto No. 12 de la invención y de los agentes antitrombóticos (ácido acétil salicílico y clopidogrel)

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que defina el alcance de su invención, de acuerdo a lo señalado anteriormente.

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: Octubre 03 de 2003

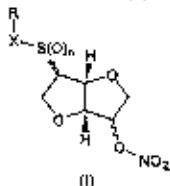
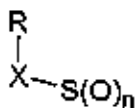
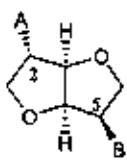
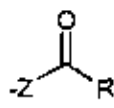
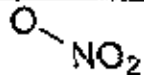
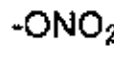
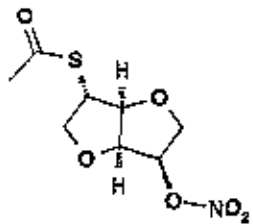
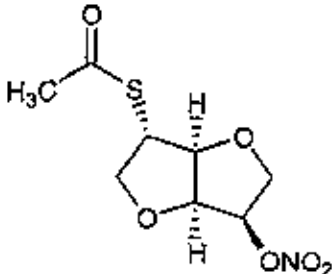
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha
D1	WO 00/20420	DERIVADOS DE MONONITRATO DE ISOSORBIDA Y SU EMPLEO COMO AGENTES VASODILADORES CON TOLERANCIA DISMINUIDA	Abril 13 de 2000 Publicación

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 8: Composición farmacéutica, del Compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-041525	D1 = WO 00/20420
Un compuesto de fórmula (I):  Donde:  n= cero (0) X= -C(O)- R= Alquilo C1-6 y fenilo	Un compuesto de fórmula (I):  Donde: A=  Z= S C(O) R= Alquilo C1-4 y arilo
	B=  Págs. 27 y 28 del Documento
Compuesto 12:  12	Ejemplo 5:  Pág. 18 del Documento
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) Pág. 9 del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta dependencia se permite señalar que para la reivindicación independiente 1 y sus dependientes y la reivindicación 8 y sus dependientes; no son nuevos los compuestos de fórmula (I) de la solicitud ni sus composiciones farmacéuticas.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En folios 245 a 281, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 2711, de la siguiente manera:

- En folios 245 a 248, el solicitante hace referencia a las objeciones del examinador, como son:

- ✓ El título, fue cambiado con base a lo que se desea proteger a través del capítulo reivindicatorio. El mismo se acepta.
- ✓ Las Reivindicaciones: el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.

- (a) Con respecto a las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio anterior (8 a 14), el solicitante dice que: las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) más otros principios activos como son: agentes trombolíticos, activador plasminógeno, agente antitrombótico, entre otros; se describen claramente en la presente solicitud (página 16).

A lo anterior, esta oficina se permite decir al solicitante que aunque se encuentren mencionadas las mismas, no se encuentran soportadas de manera suficiente; ya que de las mismas en detalle no se encuentran resultados que demuestren la sinergia de las mismas.

- (b) En el folio 247, el solicitante refiere que en la página 61 de la memoria descriptiva, se encuentra soportado el efecto antitrombótico sinérgico *in vivo*.

A lo anterior, esta oficina se permite decir al solicitante que, al verificar lo descrito en el capítulo descriptivo página 61, se demuestra únicamente, el efecto antitrombótico sinérgico *in vivo* del compuesto de fórmula 12 de la solicitud con los agentes antitrombóticos (ácido acétil salicílico y clopidrogel).

Con base a lo anterior, los resultados de los estudios *in vivo*, no pueden ser generalizados a todos los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud, ni a todas las demás familias farmacológicas, como son: agentes trombolíticos, activador plasminógeno, agente antitrombótico, entre otras.

- (c) La aclaración con respecto al término residuo, se acepta.

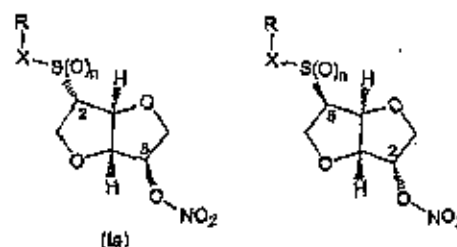
- En folios 248 a 249, el solicitante hace referencia a la Novedad, argumentando lo siguiente:

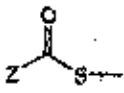
- ✓ Que el documento D1 (Wo 00/20420) afecta la Novedad de las reivindicaciones 1 a 17 de la presente solicitud. Pero el solicitante afirma que la presente invención es novedosa con respecto a D1, ya que los compuestos de D1 se retiraron (are disclaimed) del alcance de la presente reivindicación 1 (ver final de la reivindicación 1)

A lo anterior, y como se describe en el análisis de patentabilidad punto 5, la materia reivindicada no es novedosa, ya que:

El disclaimer de la reivindicación 1 dice:

con la condición que cuando $RXS(O)_n$ y $-ONO_2$ estén en forma trans uno respecto al otro, en lo que respecta al plano de anillo, tal y como se representa en las fórmulas (Ia) y (Ib):



entonces $RXS(O)_n$ no representa , donde Z es un grupo alquilo C_{1-4} , grupo arilo o grupo aralquilo.

Tal como se demuestra en el cuadro comparativo (Análisis de Novedad, punto 5; el compuesto de fórmula 12 preferido en la solicitud, corresponde al ejemplo No. 5 de D1; por lo tanto el disclaimer no ampara los compuestos del documento D1, que si afectan de manera evidente la Novedad de la presente solicitud.

A lo anterior, y con base al nuevo análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, esta oficina se permite indicar los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas; no son nuevos. Por lo tanto se sugiere al solicitante, restringir su solicitud a los compuestos que son nuevos.

- En folios 249 y 259; en lo relacionado a la Evaluación del Nivel Inventivo, el solicitante dice:

Que las enseñanzas de D1 hacen alusión a derivados de mononitrato y su empleo como agentes vasodilatadores, estando esta propiedad relacionada con los grupos sulfidrilos libres; no todos los compuestos de la presente invención generan grupos sulfidrilos libres; por lo tanto un experto en la materia no podría esperar estar libre de tolerancia.

A lo anterior, esta oficina se permite señalar, que como los compuestos no son nuevos, no es relevante hacer el análisis de Nivel Inventivo para considerar la actividad.

En folio 250; en lo relacionado a la concesión de patente en otros países; esta oficina se permite aclarar al solicitante, que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y el lugar en el que se efectuó.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/20420	1 a 8	Novedad

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 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 quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 839	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
--------------------------	---