

CAVELIER

ABOG. SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 41
BOGOTA 8, C



No. 00-068921- -00006-0000

Fecha: 2009-07-22 16:16:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 36

3611
8650
4814
9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 00068921
Asunto : Solicitud de Patente para **NUEVOS
DERIVADOS DEL ÁCIDO
AMINODICARBOXÍLICO CON PROPIEDADES
FARMACÉUTICAS**
Solicitante : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Clase : C07C 101/00
Fecha de Presentación: 12 de SEPTIEMBRE de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número **4623** notificado por fijación en lista de 23 de abril de 2009.

2. Mediante oficio número **4623** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

En forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

Ese Despacho señala que la definición de los sustituyentes R4, R2, R5, Q, Y, W y A no es clara ni concisa y que no todas las posibles sustituciones se encuentran sustentadas en la descripción.

779

Advierte el Examinador que las reivindicaciones 11, 12, 14, 15, 16, 17 y 18 se refieren a usos como tal.

Adicionalmente concluye que la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo.

3. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en el artículos 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende nueve (9) reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1 a 4 y 11 a 18 fueron eliminadas del pliego modificado.

En atención a las observaciones hechas por su Despacho, dicho nuevo capítulo reivindicatorio ha sido replanteado y se ha limitado sustancialmente el alcance de protección de los compuestos mediante la definición de los sustituyentes R^2 , R^4 , Q, Y, W y A.

R^2 quedó definido como $COOR^{24}$ en donde R^{24} es hidrógeno o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta cuatro átomos de carbono.

R^4 se restringió a hidrógeno o metilo.

780

Por su parte la definición de **Q, Y, W y A** también fue limitada.

De otro lado atentamente me permito poner de presente que la nueva reivindicación 5 corresponde exactamente al ejemplo 8a de la memoria descriptiva, siendo esta una modalidad preferida de la invención, debidamente sustentada en la descripción.

De esta manera, la materia reivindicada en el pliego modificado es clara, concisa y se encuentra enteramente sustentada en la memoria descriptiva.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION

A partir del Oficio No. 4623 se entiende que el Examinador considera que existiría una falta de nivel inventivo, debido a que el problema sobre el cual se basa la presente invención (la inexistencia de compuestos alternativos con propiedades farmacéuticas específicas) no es resuelto con los compuestos reivindicados. Y además, el Examinador cuestiona si el alcance reivindicado está representativamente sustentado en los ejemplos aportados y si todos los compuestos según la invención pueden ser usados para resolver el problema técnico.

Respecto de lo anterior, mi representada respetuosamente considera que la objeción por una presunta falta de nivel inventivo realizado es refutable con base en que los compuestos de la presente invención, (los cuales significativamente varían desde el punto de vista estructural frente a los conocidos en el

estado del arte), tienen un mecanismo de acción completamente diferente.

Es conocido en la literatura que los compuestos que estimulan la guanilato ciclasa soluble y por lo tanto, que regulan el nivel cGMP son adecuados para tratar enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, hasta la fecha del desarrollo de la presente invención, no se habían descrito compuestos iguales a los reivindicados, como tampoco habían sido revelados compuestos liberadores de óxido nítrico (NO) que actuaran como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble.

A diferencia, los compuestos del estado del arte más cercano, tales como YC-1 eran conocidos por estimular directamente la guanilato ciclasa soluble, esto es, sin la previa liberación de NO. Los efectos de estos estimuladores y de otros estimuladores de guanilato ciclasas conocidos en el estado de la técnica se basan sin embargo en interacción con el grupo hemo de la enzima.

La presente solicitud de patente se relaciona con una tercera clase de compuestos completamente diferentes desde el punto de vista estructural, que estimulan la guanilato ciclasa soluble independientemente del NO e independientemente del grupo hemo de la enzima. (ver adjunto: A.J. Hobbs, British Journal of Pharmacology (2002) 136, 637-640); el compuesto BAY-58-2667 citado allí corresponde al compuesto del ejemplo 8a)

782

Este mecanismo de acción diferente es particularmente importante puesto que en la mayoría de enfermedades cardiovasculares el estrés oxidativo y/o las disfunciones endoteliales ocurren como factores de riesgo, como resultado de los mismos la concentración de radicales de oxígeno (formando el altamente reactivo y fuertemente oxidante peroxinitrilo con NO a partir de la señal de cascada NO/SGC) es incrementada. Bajo tales condiciones es probable que el grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble esté presente en una forma oxidada o esté incluso -debido a la alta labilidad del grupo hemo oxidado- totalmente ausente. En este caso, los estimuladores conocidos en el estado del arte, los cuales muestran sus efectos con la ayuda del grupo hemo, no pueden más regular la guanilato ciclasa soluble. Por contraste, los compuestos de la presente invención siguen siendo activos en estas condiciones.

Ni el mecanismo novedoso ni las nuevas estructuras según la invención bajo estudio son anticipadas por el arte previo, por lo tanto el alcance reivindicado en la solicitud es justificado.

Ahora bien, el Examinador argumenta que la invención bajo estudio es anticipada por D1 revelando antagonistas de leucotrienos para el tratamiento del asma, enfermedades circulatorias y respiratorias. Las estructuras químicas de los ejemplos revelados en la presente invención son diferentes de los de D1 y muestran eficacia para el tratamiento de desordenes cardiovasculares resultantes de insuficiencias vasorelajantes.

En la solicitud originalmente presentada, el mecanismo de la clase estructural reivindicada fue demostrado

representativamente por el compuesto del ejemplo 87 en la tabla 2. Adicionalmente, la actividad farmacológica de 17 ejemplos prácticos se muestra en la tabla 1 de la memoria descriptiva. En la prueba *in vitro* usada, la contracción de la arteria safena y por lo tanto el efecto vaso relajante, que es usado como parametro sustituto para la idoneidad de compuestos para tratar enfermedades cardiovasculares es determinado.

Como soporte de la altura inventiva de los compuestos reivindicados en todo su alcance, mi representada presenta anexo datos acerca de las propiedades farmacéuticas de 52 ejemplos prácticos adicionales. A partir de dichos datos es claro que las propiedades farmacéuticas ventajosas le son atribuibles a todos los compuestos reivindicados. El rango de eficiencia expuesto por estos datos demuestra un efecto activante en la guanilato ciclasa soluble incluso si hay diferentes valores.

En vista de lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta que la evaluación del nivel inventivo está basada en la determinación de la existencia de documentos que revelen o sugieran la materia a ser protegida, a partir de los cuales la invención se hubiera podido derivar de manera obvia y/o evidente, respetuosamente manifiesto que no seria razonable presumir que una persona medianamente versada en la materia hubiera podido derivar de manera obvia siquiera el mecanismo por el cual actúan los compuestos reivindicados y mucho menos sus estructuras que, de hecho, resuelven el problema técnico objetivo.

Por lo tanto, se puede concluir que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

784

5. Puesto que se ha atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se conceda la patente solicitada.

6. **ANEXO:**

1. Datos farmacológicos suplementarios en relación con la Tabla 1 de la memoria descriptiva.

2. A.J. Hobbs, British Journal of Pharmacology (2002) 136, 637-640

3. Formulario de modificaciones.

4. Pliego reivindicatorio modificado con 9 reivindicaciones.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-00698-801-125-7

AMG\LMA\ID-154402\WPCL0698

No. M-2009-154402\AMG

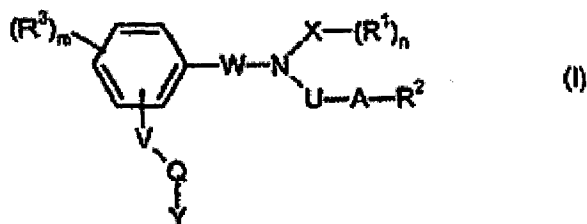
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: D-51368 Leverkusen, Alemania Domicilio: Leverkusen, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.018 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>00.068.921</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



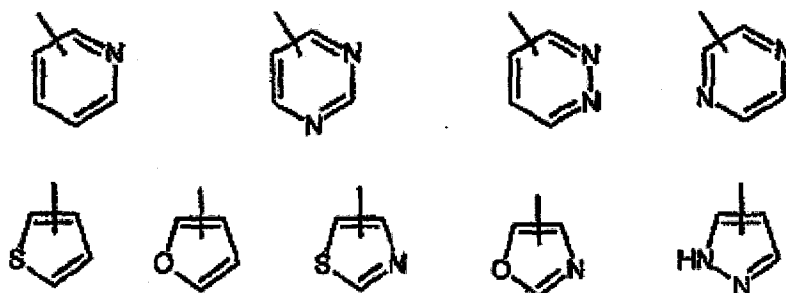
en los que

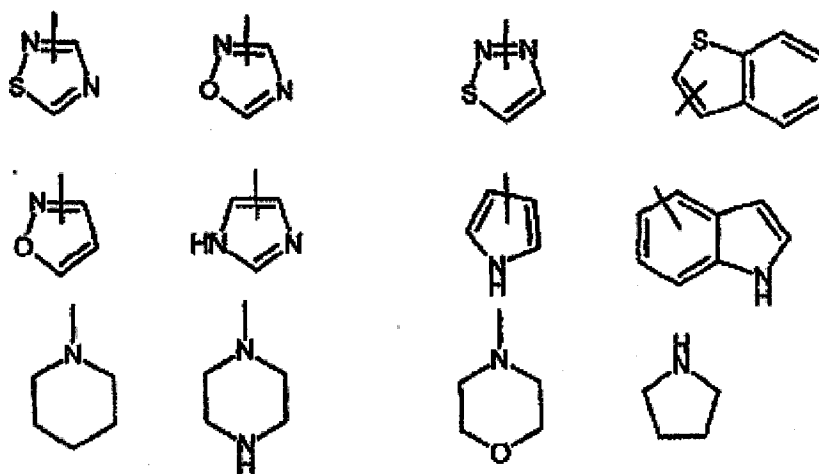
V es ausente, O, S o NR^4 ,

en el que R^4 es hidrógeno o metilo,

Q es ausente, alquileo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 9 átomos de carbono o alquenediilo de cadena recta o ramificada o alquinediilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono que pueden ser monosustituídos por halógeno,

Y es H, NR^8R^9 , ciclohexilo, fenilo, naftilo o un heterociclo del grupo que consiste de





que también se puede adherir por vía de N,

en donde

los radicales cíclicos pueden en cada caso ser mono a trisustituídos por alquilo de cadena recta o ramificada, alquenilo de cadena recta o ramificada, alquinilo de cadena recta o ramificada, alcoxi de cadena recta o ramificada, alcoxialcoxi de cadena recta o ramificada, halogenoalquilo de cadena recta o ramificada, halogenoalcoxi de cadena recta o ramificada que tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo de cadena recta o ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ o CONR¹¹R¹²,

en el que

R⁶ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono, o halogenoalquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

R^7 es hidrógeno, o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} independientemente uno del otro son hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o fenilo,

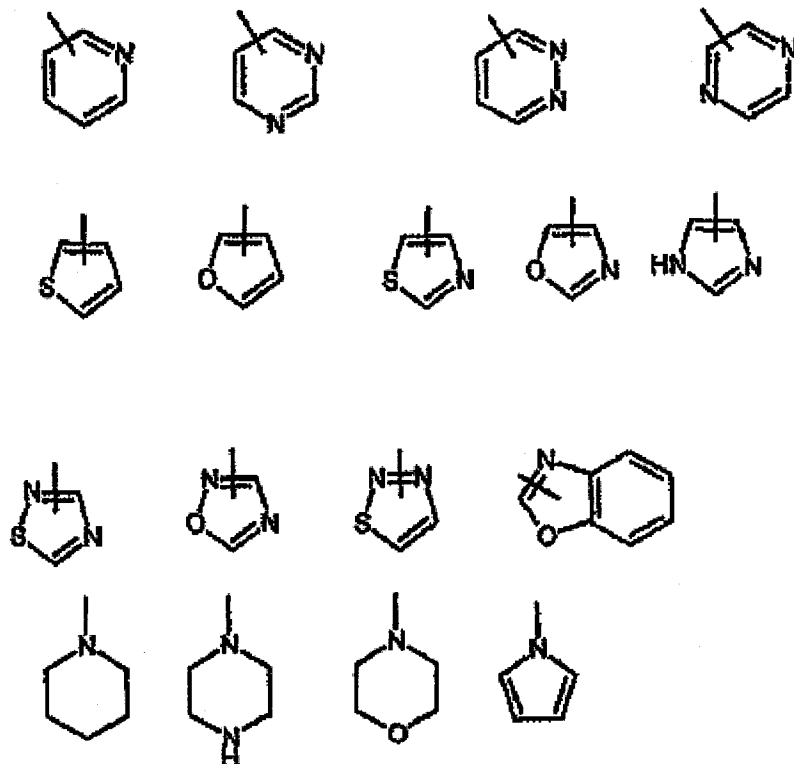
en donde el radical fenilo puede ser mono a trisustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 o CN,

o dos sustituyentes R^8 y R^9 o R^{11} y R^{12} se pueden adherir a otro formando un anillo de cinco o seis miembros que se puede interrumpir por O o N,

R^{10} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o fenilo,

en donde el radical fenilo puede ser mono a trisustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 o CN;

y/o los radicales cíclicos pueden en cada caso ser mono a trisustituidos por fenilo o un heterociclo del grupo que consiste de



que se puede adherir directamente o por vía de un grupo O, S, SO,

5

SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, alquileo de cadena recta o ramificada,

alquenediilo de cadena recta o ramificada, alquiloxi de cadena recta

o ramificada, oxialquiloxi de cadena recta o ramificada, sulfonilalquilo

de cadena recta o ramificada, tioalquilo de cadena recta o ramificada

que tiene en cada caso 4 átomos de carbono y que puede ser mono

10

a trisustituido por alquilo de cadena recta o ramificada, alcoxi de

cadena recta o ramificada, alcoxialcoxi de cadena recta o ramificada,

halogenoalquilo de cadena recta o ramificada o alqueno de cadena

recta o ramificada que tiene en cada caso hasta 4 átomos de

carbono, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ o NR¹⁴COR¹⁷,

15

en el que

790

R^{14} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono,

y

5 R^{17} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 12 átomos de carbono, alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 12 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo aromático que tiene 1 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos del grupo que consiste de S, N y O o cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, que puede adicionalmente ser opcionalmente sustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 o CN,

10 y/o los radicales cíclicos se pueden fusionar con un carbociclo aromático o saturado que tiene 1 a 10 átomos de carbono o un heterociclo aromático o saturado que tiene 1 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos del grupo que consiste de S, N y O,

15 R^3 es hidrógeno o flúor,

m es un entero de 1 a 2,

W es CH_2 , CH_2CH_2 -, $CH_2CH_2CH_2$ -, $CH=CHCH_2$ -,

25

U es $-CH_2-$,

A es fenilo, piridilo, tienilo o tiazolilo que puede ser opcionalmente mono a trisustituido por metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, CF₃, metoxi, etoxi, F, Cl, Br,

5 R² es COOR²⁴,

en los que

R²⁴ es hidrógeno o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

10

X es alquileo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono o alquenediilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono que puede en cada caso contener uno a tres grupos del grupo que consiste de fenilo, feniloxi, O, CO y CONR³⁰,

15 en el que

R³⁰ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono,

20 n es 1 o 2,

R¹ es COOR³⁵,

en el que

25 R³⁵ es hidrógeno o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono.

2. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1,
en los que

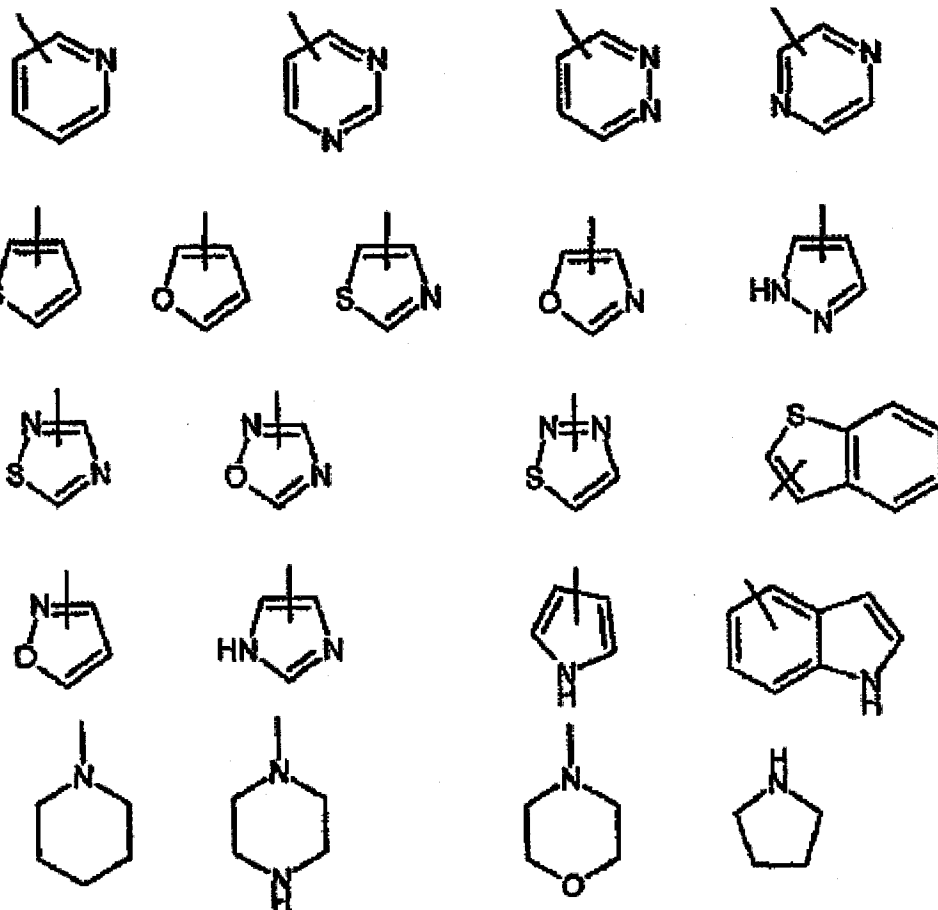
V es O,

5

Q es alquileo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 9 átomos de carbono o alquenediilo de cadena recta o ramificada o alquenediilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono que pueden ser monosustituídos por halógeno,

10

Y es H, ciclohexilo, fenilo o un heterociclo del grupo que consiste de



en donde los radicales cíclicos pueden en cada caso ser mono a trisustituídos por alquilo de cadena recta o ramificada, alquénilo de cadena recta o ramificada, alquinilo de cadena recta o ramificada, alcoxi de cadena recta o ramificada, alcoxialcoxi de cadena recta o ramificada, halogenoalquilo de cadena recta o ramificada, halogenoalcoxi de cadena recta o ramificada que tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo de cadena recta o ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ o CONR¹¹R¹²,
en el que

R⁶ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o halogenoalquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

R⁷ es hidrógeno, o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

R⁸, R⁹, R¹¹, y R¹² independientemente uno del otro son hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o fenilo,

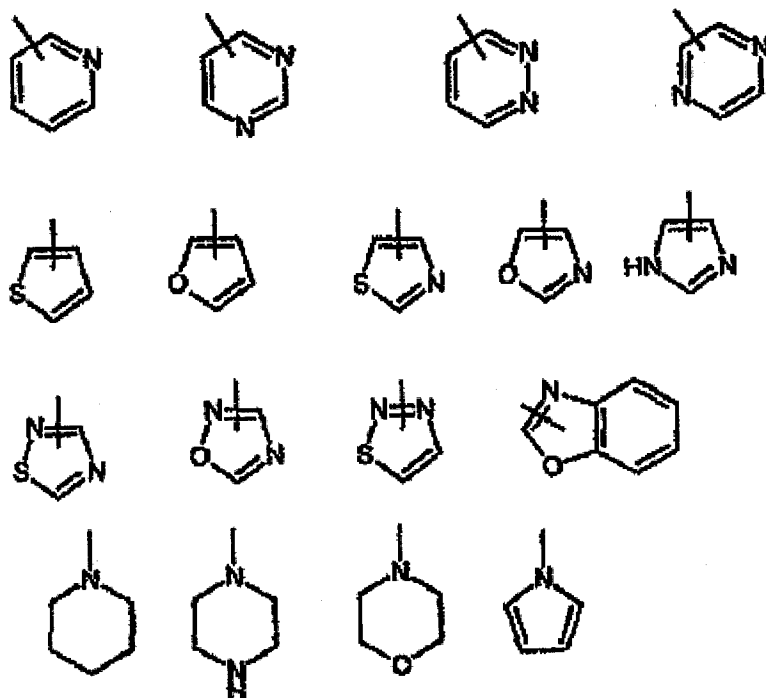
en donde el radical fenilo puede ser mono a trisustituído por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO₂, CF₃, OCF₃, o CN,

o dos sustituyentes R⁸ y R⁹ o R¹¹ y R¹² se pueden adherir a un otro formando un anillo de cinco o seis miembros que se puede interrumpir por O o N.

R^{10} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o fenilo,

en donde el radical fenilo puede ser mono a trisustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 o CN;

y/o los radicales cíclicos pueden en cada caso ser mono a trisustituidos por fenilo o un heterociclo del grupo que consiste de



que se puede adherir directamente o por vía de un grupo O, S, SO, SO_2 , alquilenos de cadena recta o ramificada, alquenediilos de cadena recta o ramificada, alquiloxi de cadena recta o ramificada, oxialquiloxi de cadena recta o ramificada, sulfonilalquilo de cadena recta o ramificada, tiolalquilo de cadena recta o ramificada que tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono y que puede ser mono a trisustituido

A
795

ramificada, alcoxialcoxi de cadena recta o ramificada, halogenoalquilo de cadena recta o ramificada o alqueno de cadena recta o ramificada que tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ o NR¹⁴COR¹⁷,

5

en el que

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono,

10

y

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono, alqueno de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo aromático que tiene 1 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos del grupo que consiste de S, N y O o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, que puede adicionalmente ser opcionalmente sustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO₂, CF₃, OCF₃ o CN,

15

20

y/o los radicales cíclicos se pueden fusionar con un carbociclo aromático o saturado que tiene 1 a 10 átomos de carbono o un heterociclo aromático o saturado que tiene 1 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos del grupo que consiste de S, N y O,

25

R³ es hidrógeno o flúor.

m es un entero de 1 a 2,

W es $-\text{CH}_2$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

5

U es CH_2- ,

A es fenilo que puede ser opcionalmente mono a trisustituido por metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, CF_3 , metoxi, etoxi, F, Cl, Br,

10

R^2 es COOR^{24}

en el que

15

R^{24} es hidrógeno o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

X es alquileo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono o alquenediilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono, que puede cada uno contener uno a tres grupos del grupo que consiste de fenilo, O, CO y CONR^{30} ,

20

en el que

R^{30} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada

25

que tiene hasta 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono,

797

n es 1 o 2,

R^1 es $COOR^{35}$,

en el que

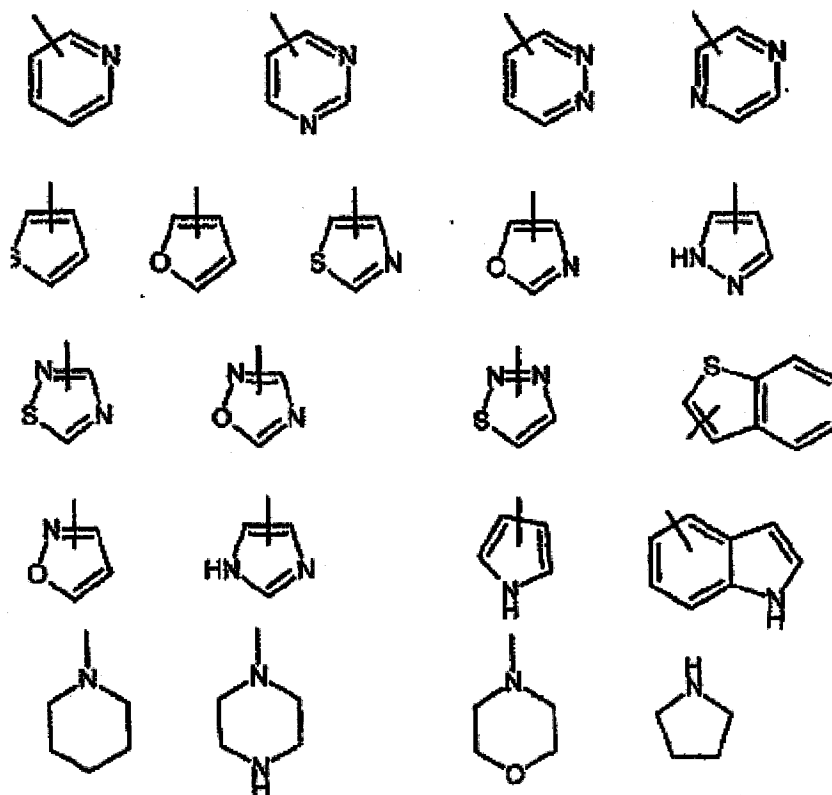
5 R^{35} es hidrógeno o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono.

3. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, en los que

V es O,

10 Q es alquileo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 9 átomos de carbono o alquenediilo de cadena recta o ramificada o alquinediilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono que pueden ser monosustituidos por halógeno,

15 Y es H, ciclohexilo, fenilo o un heterociclo del grupo que consiste de



798

en donde los radicales cíclicos pueden en cada caso ser mono a trisustituídos por alquilo de cadena recta o ramificada, alqueno de cadena recta o ramificada, alquino de cadena recta o ramificada, alcoxi de cadena recta o ramificada, alcoxialcoxi de cadena recta o ramificada, halogenoalquilo de cadena recta o ramificada, halogenoalcoxi de cadena recta o ramificada, que tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo de cadena recta o ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ o CONR¹¹R¹²,
en el que

R⁶ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o halogenoalquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

R⁷ es hidrógeno o alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono,

R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² independientemente uno del otro son hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o fenilo,
en donde el radical fenilo puede ser mono- a trisustituído por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n- propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO₂, CF₃, OCF₃ o CN,

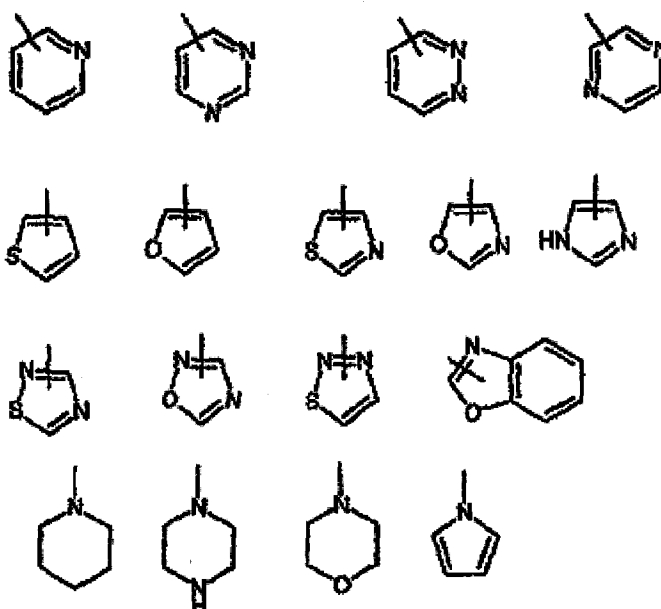
o dos sustituyentes R^8 y R^9 o R^{11} y R^{12} se pueden adherir a un otro formando un anillo de cinco o seis miembros que se puede interrumpir por O o N,

5 R^{10} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 4 átomos de carbono o fenilo,

en donde el radical fenilo puede ser mono a trisustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 o CN;

10

y/o los radicales cíclicos pueden en cada caso ser mono a trisustituidos por fenilo o un heterociclo del grupo que consiste de



15

que se puede adherir directamente o por vía de un grupo O, S, SO, SO_2 , alquilenos de cadena recta o ramificada, alquenediilos de cadena recta o ramificada, alquiloxi de cadena recta o ramificada, oxialquiloxi de cadena recta o ramificada, sulfonilalquilo de cadena recta o ramificada, tioalquilo de cadena recta o ramificada que tiene en cada



caso hasta 4 átomos de carbono y que puede ser mono a trisustituido por alquilo de cadena recta o ramificada, alcoxi de cadena recta o ramificada, alcoxialcoxi de cadena recta o ramificada, halogenoalquilo de cadena recta o ramificada o alqueno de cadena recta o ramificada que tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ o NR¹⁴COR¹⁷, en el que

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono,

y

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono, alqueno de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono, arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo aromático que tiene 1 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos del grupo que consiste de S, N y O o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, que puede adicionalmente ser opcionalmente sustituido por F, Cl, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, amino, acetilamino, NO₂, CF₃, OCF₃ o CN,

y/o los radicales cíclicos se pueden fusionar con un carbociclo aromático o saturado que tiene 1 a 10 átomos de carbono o un

heterociclo aromático o saturado que tiene 1 a 9 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos del grupo que consiste de S, N y O,

R^3 es hidrógeno o flúor,

m es un entero de 1 a 2,

W es $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U es $-\text{CH}_2-$,

A es fenilo que puede ser opcionalmente mono a trisustituido por metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, CF_3 , metoxi, etoxi, F, Cl, Br,

R^2 es COOH ,

X es alquileo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono o alquenediilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono que puede en cada caso contener uno a tres grupos del grupo que consiste de feniloxi, O, CO y CONR^{30} , en el que

R^{30} es hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono o cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono,

082

n es 1 o 2,

R¹ es COOH.

5 4. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, en los que

V es O,

Q es CH₂,

10

Y es fenilo que se sustituye por un radical seleccionado del grupo que consiste de 2-fenilo etilo, ciclohexilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-clorofenoxi, 4-metoxifenoxi, 4-trifluorometilfenoxi, 4-cianofenoxi, 4-metilfenilo,

15

R³ es hidrógeno o flúor,

m es un entero de 1 a 2,

20

W es CH₂CH₂-,

U es -CH₂-,

A es fenilo,

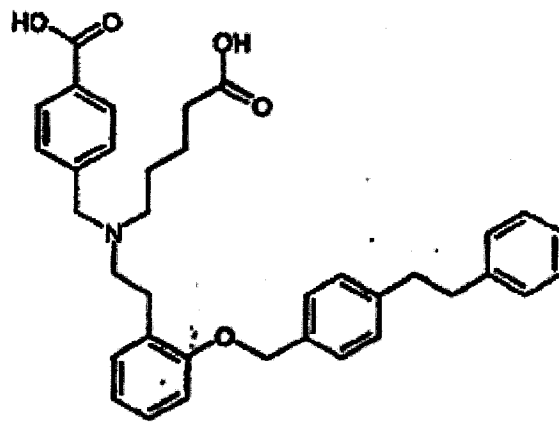
25

R² es COOH, en donde R₂ se localiza en la posición 4 en el radical U,

X es $(CH_2)_4$,

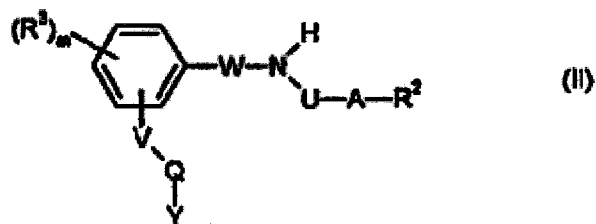
R^1 es COOH.

5. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura



6. Proceso para preparar los compuestos de la fórmula general (I), caracterizado porque

[A] los compuestos de la fórmula (II)



se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (III)

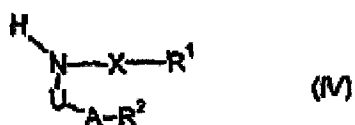


en los que

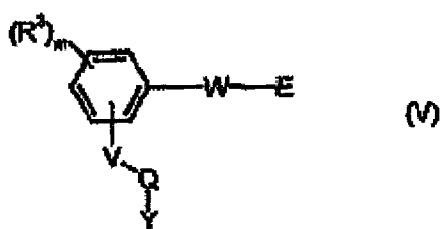
R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A y m son como se define en la

E es un grupo saliente que se sustituye en la presencia de una base
o es una función hidroxilo opcionalmente activa;

5 [B] compuestos de la fórmula (IV)



se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (V)



10

en los que

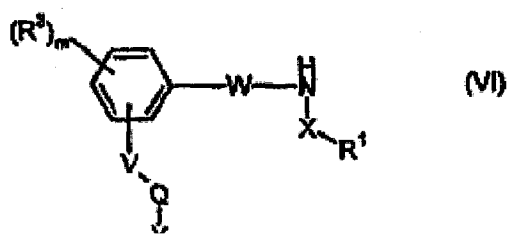
R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A y m son como se define en la
reivindicación 1,

15

E es cualquier un grupo saliente que se sustituye en la presencia de
una base o es una función hidroxilo opcionalmente activa;

o

[C] compuestos de la fórmula (VI)



se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (VII)



en los que

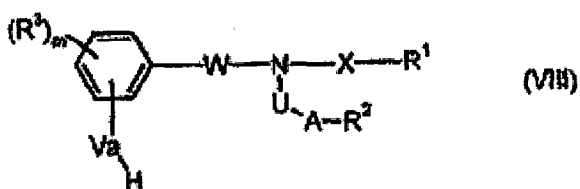
5 R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A y m son como se define en la reivindicación 1,

E es cualquier un grupo saliente que se sustituye en la presencia de una base o es una función hidroxilo opcionalmente activa;

10

o

[D] compuestos de la fórmula (VIII),



15

en los que

Va es O o S y

W, A, X, U, R^1 , R^2 , R^3 y m son como se define en la Reivindicación 1,

20

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (IX)



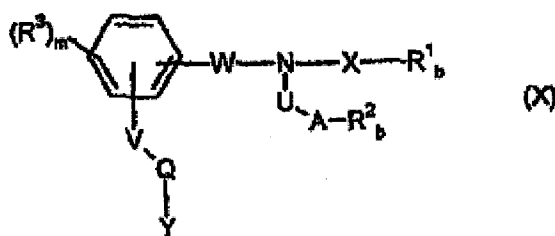
en los que

Q, Y se definen como en la Reivindicación 1,

E es cualquier un grupo saliente que se sustituye en la presencia de una base o es una función hidroxilo opcionalmente activa;

5 o

[E] compuestos de la fórmula (X)



10 en los que

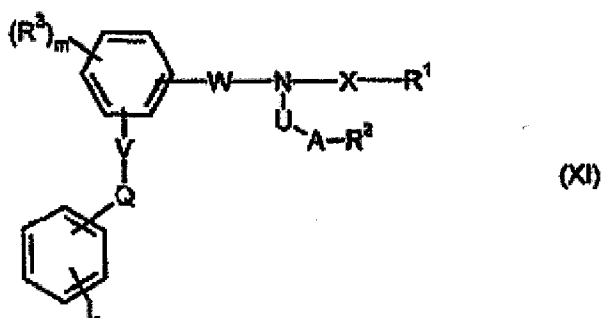
R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A y m son como se define en la Reivindicación 1,

15 R^1_b y R^2_b cada uno independientemente representa CN o COOAlqu, en donde Alqu representa un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene hasta 6 átomos de carbono,

se convierten con soluciones acuosas de ácidos fuertes o bases fuertes en los ácidos carboxílicos libres correspondientes;

20 o

[F] compuestos de la fórmula (XI)



en los que

R^1 , R^2 , R^3 , V , Q , Y , W , X , U , A y m son como se define en la Reivindicación 1,

5

L representa Br , I o el grupo CF_3SO_2-O , se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (XII)



10

en los que

M representa un radical arilo o heteroarilo, un radical alquilo de cadena recta o ramificada, alquenilo o alquinilo o radical cicloalquilo o representa un radical arilo alquilo, un radical arilo alquenilo o arilo alquinilo,

15

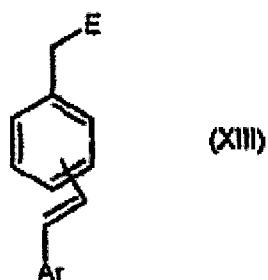
Z representa los grupos $-B(OH)_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH=CH_2$ o $-Sn(n\text{-Butilo})_3$,

en la presencia de un compuesto de paladio, si es adicionalmente apropiado en la presencia de un agente reductor y aditivos adicionales y en la presencia de una base;

20

o

[G] compuestos de la fórmula (XIII)

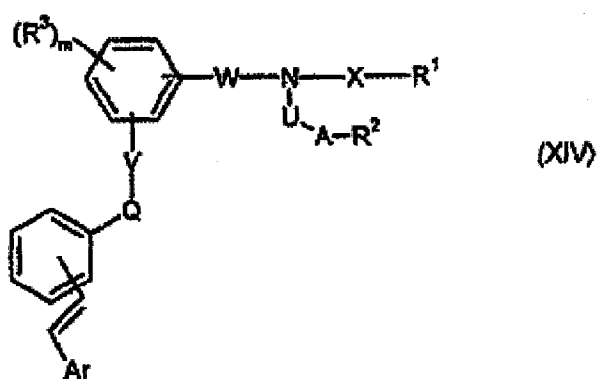


en los que

5 Ar representa un radical arilo o heteroarilo,

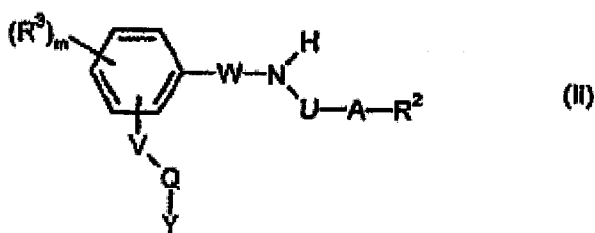
E es un grupo saliente que se sustituye en la presencia de una base,

10 se hacen reaccionar de acuerdo con el proceso D con compuestos de la fórmula (VIII) y compuestos resultantes de la fórmula (XIV)



15 se hidrogenan con hidrógeno en la presencia de un catalizador.

7. Compuestos de la fórmula (II)

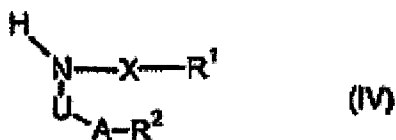


en los que

V, Q, Y, R³, m, W, N, U, A y R² son como se define en la Reivindicación 1.

5

8. Compuestos de la fórmula (IV)

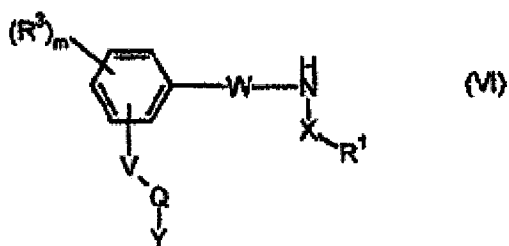


en los que

U, A, X, R¹ y R² son como se define en la Reivindicación 1.

10

9. Compuestos de la fórmula (VI)



15

en los que V, Q, Y, R³, m, W, X y R¹ son como se define en la Reivindicación 1.

810

Supplementary pharmacological data in relation to Table 1

Example	IC ₅₀
2	8.7 nM
11	38 nM
12	1600 nM
15	24000 nM
27	8.3 nM
34	190 nM
35	10000 nM
36	3100 nM
38	14000 nM
40	470 nM
56	15.5 nM
74	10700 nM
75	3200 nM
104	0.15 nM
106	3.9 nM
115	0.1 nM
116	0.08 nM
117	256 nM
118	0.51 nM
123	40 nM
125	1900 nM
126	0.49 nM
134	1.87 nM
138	0.19 nM
141	0.15 nM
145	1.6 nM
147	0.34 nM
149	51.5 nM
151	14.7 nM
153	0.41 nM
155	2.3 nM
157	22 nM
159	0.66 nM
161	8.8 nM
163	19000 nM

Example	IC ₅₀
165	35 nM
167	19 nM
169	8800 nM
171	21000 nM
173	84 nM
175	40 nM
177	39 nM
179	55 nM
182	0.79 nM
184	220 nM
190	160 nM
191	160 nM
205	12.7 nM
206	270 nM
208	14.2 nM
210	7.7 nM
228	512 nM

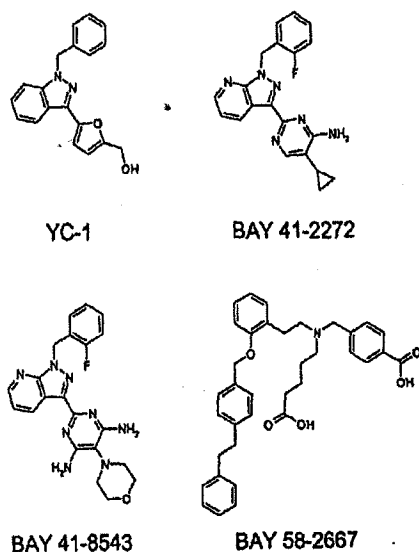


Figure 1 Novel non NO-based sGC activators.

compounds are potent relaxants of vascular smooth muscle in both arteries and veins, including the coronary circulation, and in the rat Langendorff preparation they reduce coronary perfusion pressure without affecting left ventricular pressure or heart rate. Remarkably, the EC_{50} values for BAY 41-8543 are between 1 and 2 orders of magnitude lower than 'classical' nitrovasodilators, including clinically used nitrate esters (Figure 2). Perhaps of even greater interest is that these 'beneficial' cardiovascular actions of the BAY compounds remain intact in tissues tolerant to GTN. Not only is this valuable for therapeutic use, but also suggests that the tachyphylaxis to organic nitrates is specific to NO-mediated activation of the enzyme. These novel sGC activators also have a pronounced inhibitory effect on aggregation in washed platelets and platelet rich plasma (although in the latter the potency is somewhat diminished) which is mediated, at least in part, via phosphorylation of the vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP). The vasorelaxant and anti-platelet actions of BAY 41-8543 *in vitro* are mirrored *in vivo*. In anaesthetized dogs and rats the compound causes a dose-dependent decrease in blood pressure (lasting up to 24 h) whilst increasing coronary blood flow. Moreover, in a high-renin model of hypertension, BAY 41-8543 prevents the blood pressure increase in response to L-NAME and affords renal protection. As intimated by *in vitro* experimentation, no tolerance is observed to BAY 41-8543 following repeated administration; furthermore, the sGC-activators are orally active, a much sought-after therapeutic trait. Also in accord with *in vitro* observations, BAY 41-8543 prolongs rat tail bleeding time and inhibits $FeCl_3$ -induced thrombus formation.

Not only do these compounds offer novel therapeutic approaches to treating cardiovascular disease, but they have also highlighted a unique, allosteric regulatory site on sGC. Photoaffinity labelling studies revealed that the sGC-activators bind to the N-terminal region of the α subunit in

Compound	Rabbit saphenous vein EC_{50} (μ M)	Relative potency (GTN = 1)
GTN	25	1
SIN-1	1.1	21
SNP	0.6	36
BAY 41-8543	0.1	230
BAY 41-2272	0.06	343
BAY 58-2667	0.0004	57,500

Figure 2 Example of the relative potency of nitrovasodilator drugs and novel non NO-based sGC activators on vascular tissue.

close proximity to two cysteine residues (α Cys²³¹ and α Cys³⁴³) to mediate activation of the enzyme (Stasch *et al.*, 2001), although the precise binding site will only be revealed following crystallization studies. It is likely that this stretch of amino acids is important in regulating enzyme activity physiologically, perhaps in response to an endogenous allosteric activator which sensitizes the enzyme to NO. Alternatively, modification (e.g. nitrosation) of the enzyme at these cysteines by NO (or related species) might represent a feedback regulatory loop governing NO signalling.

In this issue of the *British Journal of Pharmacology*, Stasch *et al.* report the first pharmacological characterization of the haem-independent sGC activators, represented by BAY 58-2667. This compound also elicits increases in cGMP via activation of sGC, but intriguingly the activity is maintained, indeed enhanced, in haem-deficient enzyme or in the presence of ODQ. BAY 58-2667 relaxes rabbit saphenous artery and vein with a potency some two orders of magnitude greater than BAY 41-2272 and 1000 fold greater than SNP and SIN-1 (Figure 2). The compound also reduces coronary perfusion pressure in a rat Langendorff preparation. Akin to its predecessors, BAY 58-2667 remains active in tissues made tolerant to GTN. *In vivo*, BAY 58-2667 causes a prolonged fall in blood pressure in anaesthetized dogs and has a similar effect to GTN on the arterial and venous circulation; the compound also reverses the rise in blood pressure in spontaneously hypertensive rats. BAY 58-2667 also has potent anti-platelet activity both *in vitro* (washed platelets and platelet rich plasma) and *in vivo* (rat tail bleeding time and $FeCl_3$ -induced thrombosis). The differential activity of BAY 58-2667 compared to BAY 41-2272 and BAY 41-8543 may be the result of the former interacting with a second, distinct allosteric site on the enzyme. Evidence is presented indicating that BAY 58-2667 binds to the protein on the α subunit at position 371 and the β subunit between positions 231–310, identifying yet another potential regulatory site governing cGMP-dependent signalling.

The identification of these novel non NO-based sGC activators is important both as pharmacological tools and in the development of new therapeutics. These compounds have revealed previously unknown regulatory sites on the enzyme which may be important physiologically, representing target sites for endogenous molecules modulating sGC activity. The therapeutic benefits of these compounds are clear in the cardiovascular system, having a profile of activity similar to organic nitrates, but devoid of the problem of tolerance and the potential cytotoxic actions of NO; these reagents should therefore offer significant advantage over current therapy. Moreover, these compounds have significant anti-platelet activity, which organic nitrates do not, which is theoretically beneficial for diseases such as angina and heart failure. The

COMMENTARY

Soluble guanylate cyclase: an old therapeutic target re-visited

*¹Adrian J. Hobbs¹Wellcome Trust Career Development Fellow, Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London, Cruciform Building, Gower Street, London WC1E 6AE

British Journal of Pharmacology (2002) 136, 637–640

Keywords: Soluble guanylate cyclase; nitric oxide; cGMP; blood pressure; platelet aggregation; glyceryl trinitrate

The heterodimeric haemoprotein soluble guanylate cyclase (sGC) acts as the principal intracellular receptor for nitric oxide (NO) and facilitates the formation of the second messenger cyclic guanosine-3',5'-monophosphate (cGMP), which in turn governs many aspects of cellular function via interaction with specific kinases, ion channels and phosphodiesterases (PDEs; Hobbs & Ignarro, 1996; Hobbs, 1997). This signal transduction pathway underlies the majority of physiological actions attributed to NO and is important in the regulation of the cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, nervous and immune systems. As a consequence, aberrant sGC-dependent signalling may be fundamental to the aetiology of a wide variety of pathologies; agents that can modulate enzyme activity in a selective manner should therefore possess considerable therapeutic potential.

Yet sGC can hardly be described as a novel therapeutic target! The use of organic nitrates (e.g. glyceryl trinitrate, GTN; isosorbide dinitrate) for the treatment of conditions such as angina and heart failure has been advocated for over a century (Brunton, 1867), although the mechanism of action of such compounds was not elucidated until the late 1970s and found to involve metabolic conversion to NO and subsequent activation of sGC (Ignarro *et al.*, 1981). In contrast, recent attempts to manipulate sGC signalling for medical benefit have focused almost exclusively toward inhibition of NO synthesis; in terms of novel therapeutics, however, this has proven to be somewhat of a fruitless exercise. Surprisingly perhaps, little attention has focused on the identification of selective sGC-modulating compounds (indeed, they have been notoriously hard to come by!), particularly enzyme activators that are probably of greater interest therapeutically. This is despite the fact that sGC dysfunction is likely to have an equivalent impact on pathogenesis as inappropriate NO production and tissue-specific distribution of sGC isoforms (Budworth *et al.*, 1999) may provide a means of targeting drug therapy.

Although clinicians have at their disposal organic nitrates (and other NO-donor or 'nitrovasodilator' drugs), which release the endogenous ligand NO to activate sGC, the use of such compounds is problematic. First, NO-donor compounds, particularly organic nitrates, suffer from the development of tolerance following prolonged administration. The mechanism(s) underlying this tachyphylaxis remain

unclear but may be linked to decreased metabolic activation of the compounds (Needleman & Johnson, 1973), excessive superoxide, endothelin or angiotensin II levels (Buchmüller-Rouiller & Muel, 1991; Munzel *et al.*, 1996), or a reduction in the sensitivity/activity of the NO receptor, sGC (Hussain *et al.*, 1999). Second, the use of NO-donors *in vivo* is potentially troublesome due to non-specific interaction of NO with other biological molecules; reactions that are difficult to control due to the spontaneous release of NO from nitrovasodilators and its free diffusion in biological systems. Current dogma suggests that the beneficial (physiological) actions of NO are mediated predominantly via activation of sGC (i.e. cGMP-dependent) and the detrimental (pathological) actions of NO are exerted primarily via direct (i.e. cGMP-independent) modifications of proteins (e.g. nitrosation, nitration), lipids (e.g. peroxidation) and nucleic acids (e.g. DNA strand breaks). Thus, the use of NO-based therapeutics will always represent a double-edged sword. Even if doses are titred to minimize these side effects, the majority are not readily reversible and will accumulate over time, potentially manifesting as long-term problems. Moreover, persistent inhibition of oxidative phosphorylation by NO may trigger apoptosis and cell death (Beltran *et al.*, 2000). In light of these shortcomings, compounds which can activate sGC in an NO-independent manner, and not suffer from tachyphylaxis, will therefore offer a considerable advance on current therapy.

Stasch *et al.* (2002a, b) have reported just such a series of compounds in a succession of papers in this journal and others (Stasch *et al.*, 2001; Becker *et al.*, 2001; Straub *et al.*, 2001) in which they have identified and characterized novel non NO-based sGC activators. This family of reagents is based loosely on YC-1 (Figure 1), a recently described sGC activator with hypotensive and anti-platelet properties (Ko *et al.*, 1994; Mulsch *et al.*, 1997; Rothermund *et al.*, 2000). However, the BAY series of compounds are considerably more potent and do not appear to inhibit PDE activity (at least at therapeutic doses) thus offering significantly greater selectivity. The authors have conducted a thorough pharmacological evaluation of these compounds both *in vitro* and *in vivo* and they appear to fall into two distinct classes: haem-dependent and haem-independent activators.

The haem-dependent sGC activators, exemplified by BAY 41-2272 and BAY 41-8543, activate purified enzyme in a synergistic fashion with NO and require the presence of haem (sensitive to blockade by the sGC inhibitor, ODQ). These

*Author for correspondence; E-mail: a.hobbs@ucl.ac.uk

value of sGC activators should also be realized in other organ systems, particularly in the treatment of erectile dysfunction. Current therapy, PDE V inhibitors, rely upon residual endogenous NO production to be effective. Nearly a third of cases do not respond to PDE V inhibitors (i.e.

Viagra), perhaps indicating that endogenous NO production is impaired to such an extent that inhibition of cGMP breakdown has no significant beneficial effect. However, the novel non NO-based sGC activators might still be functional under such circumstances.

References

- BECKER, E.M., ALONSO-ALIJA, C., APELER, H., GERZER, R., MINUTH, T., PLEIBETA, U., SCHMIDT, P., SCHRAMM, M., SCHRODER, H., SCHROEDER, W., STEINKE, W., STRAUB, A. & STASCH, J.P. (2001). NO-independent regulatory site of direct sGC stimulators like YC-1 and BAY 41-2272. *B.M.C. Pharmacol.*, 1, 13.
- BELTRAN, B., MATHUR, A., DUCHEN, M.R., ERUSALIMSKY, J.D. & MONCADA, S. (2000). The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 14602–14607.
- BRUNTON, T.L. (1867). Use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*, 185711, 561–564.
- BUCHMULLER-ROUILLER, Y. & MAUEL, J. (1991). Macrophage activation for intracellular killing as induced by calcium ionophore. Correlation with biologic and biochemical events. *J. Immunol.*, 146, 217–223.
- BUDWORTH, J., MEILLERAIS, S., CHARLES, I. & POWELL, K. (1999). Tissue distribution of the human soluble guanylate cyclases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 263, 696–701.
- HOBBS, A.J. (1997). Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol. Sci.*, 18, 484–491.
- HOBBS, A.J. & IGNARRO, L.J. (1996). Nitric oxide-cyclic GMP signal transduction system. *Methods Enzymol.*, 269, 134–148.
- HUSSAIN, M.B., HOBBS, A.J. & MACALLISTER, R.J. (1999). Autoregulation of nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic GMP signalling in mouse thoracic aorta. *Br. J. Pharmacol.*, 128, 1082–1088.
- IGNARRO, L.J., LIPPTON, H., EDWARDS, J.C., BARICOS, W.H., HYMAN, A.L., KADOWITZ, P.J. & GRUETTER, C.A. (1981). Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218, 739–749.
- KO, F.N., WU, C.C., KUO, S.C., LEE, F.Y. & TENO, C.M. (1994). YC-1, a novel activator of platelet guanylate cyclase. *Blood*, 84, 4226–4233.
- MULSCH, A., BAUERSACHS, J., SCHAFER, A., STASCH, J.P., KAST, R. & BUSSE, R. (1997). Effect of YC-1, an NO-independent, superoxide-sensitive stimulator of soluble guanylyl cyclase, on smooth muscle responsiveness to nitrovasodilators. *Br. J. Pharmacol.*, 120, 681–689.
- MUNZEL, T., KURZ, S., HEITZER, T. & HARRISON, D.G. (1996). New insights into mechanisms underlying nitrate tolerance. *Am. J. Cardiol.*, 77, 24C–30C.
- NEEDLEMAN, P. & JOHNSON, JR., E.M. (1973). Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 184, 709–715.
- ROTHERMUND, L., FRIEBE, A., PAUL, M., KOESLING, D. & KREUTZ, R. (2000). Acute blood pressure effects of YC-1-induced activation of soluble guanylyl cyclase in normotensive and hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.*, 130, 205–208.
- STASCH, J.P., ALONSO-ALIJA, C., APELER, H., DEMBOWSKY, K., FEURER, A., MINUTH, T., PERZBORN, E., SCHRAMM, M. & STRAUB, A. (2002a). Pharmacological actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY 41-8543: In vitro studies. *Br. J. Pharmacol.*, 135, 333–343.
- STASCH, J.P., BECKER, E.M., ALONSO-ALIJA, C., APELER, H., DEMBOWSKY, K., FEURER, A., GERZER, R., MINUTH, T., PERZBORN, E., PLEISS, U., SCHRODER, H., SCHROEDER, W., STAHL, E., STEINKE, W., STRAUB, A. & SCHRAMM, M. (2001). NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature*, 410, 212–215.
- STASCH, J.P., DEMBOWSKY, K., PERZBORN, E., STAHL, E. & SCHRAMM, M. (2002b). Cardiovascular actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY 41-8543: in vivo studies. *Br. J. Pharmacol.*, 135, 344–355.
- STRAUB, A., STASCH, J.P., ALONSO-ALIJA, C., BENET-BUCHHOLZ, J., DUCKE, B., FEURER, A. & FURSTNER, C. (2001). NO-independent stimulators of soluble guanylate cyclase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 781–784.

(Received April 11, 2002
Accepted April 24, 2002)

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Publication number:

**0 341 551
A1**

DI 813
814

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21)

Application number: 89107912.1

(22)

Date of filing: 02.05.89

(51)

Int. Cl.4: C07C 63/66 , C07C 65/28 ,
C07C 69/94 , C07F 9/28 ,
C07C 51/00 , C07C 67/00 ,
C07C 149/273 , A61K 31/19 ,
A61K 31/235

(30)

Priority: 13.05.88 GB 8811423

(43)

Date of publication of application:
15.11.89 Bulletin 89/46

(94)

Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

(71)

Applicant: BAYER AG

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72)

Inventor: Rosentreter, Ulrich, Dr.
Kondorweg 23
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Inventor: Kluender, Harold, Dr.
65 Ocean Ave
West Haven, CT 06516(US)
Inventor: Abram, Trevor S., Dr.
214 Marlow Bottom
Marlow Bucks(US)
Inventor: Norman, Peter, Dr.
4 St. Andrews Way Clippenham
Slough Berks, SL1 5NX(GB)
Inventor: Tudhope, Stephen R., Dr.
47 Kentons Lane
Windsor Berks, SL4 4JH(GB)

(54)

Alkenoic acid derivatives.

(57)

New alkenoic acid derivatives can be prepared by reaction of corresponding aldehydic esters with phosphorous compounds in inert solvents and in the presence of bases followed by hydrolysis of the intermediate esters. The new alkenoic acid derivatives can be used as active compounds in medicaments.

EP 0 341 551 A1

813 814 815

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	00-068921
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	05- - 1224

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

Convención de Paris

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

Descripción: Folios: 02 a 233 y 293 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 234 a 292 como se radicó inicialmente
Folios 628 a 684 prioridad
Folios 694 a 759 modificadas (estudiadas)
Folios 784 a 807 modificadas (estudiadas)

Prioridad: Folios: 1, 304 a 467
13/09/1999, DE, 19943635.5

Respuesta del solicitante: Folios 776 a 782

2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 13 de Septiembre de 1999 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Nuevos derivados del ácido aminodicarboxílico con propiedades farmacéuticas

El objeto de la presente solicitud de patente de invención: nuevos compuestos químicos que estimulan la guanilato ciclasa soluble, útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio.

El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos derivados aminodicarboxílico que estimulan la guanilato ciclasa soluble, útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados aminodicarboxílico

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K 7/34, A61K 7/38

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El proceso de preparación de los compuestos de fórmula I, se encuentra de forma general, sin ser específicas en la reivindicación 6, de acuerdo con la mejor forma de realizar la invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 13 de Septiembre de 1999

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 13/09/1999 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

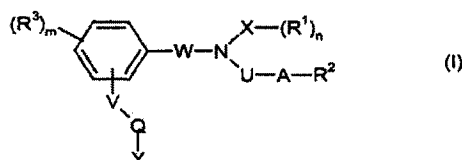
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0341551	Alkenoic acid derivatives	02/05/1989

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

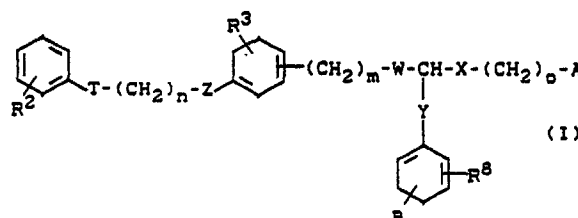
Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

Estructura química

La reivindicación 1 se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que:



El Estado de la Técnica más cercano es **D1**, que da a conocer compuestos de fórmula I (Ver resumen)

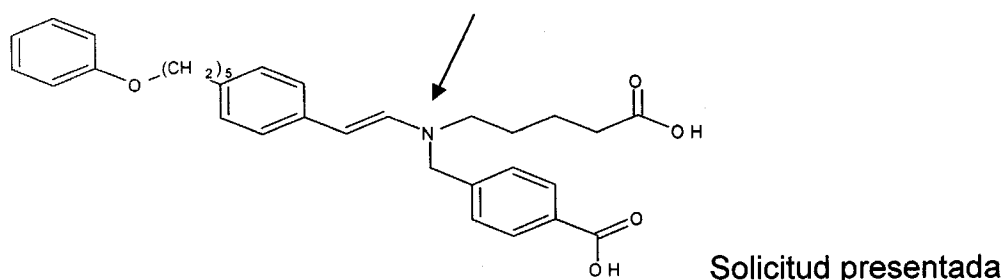
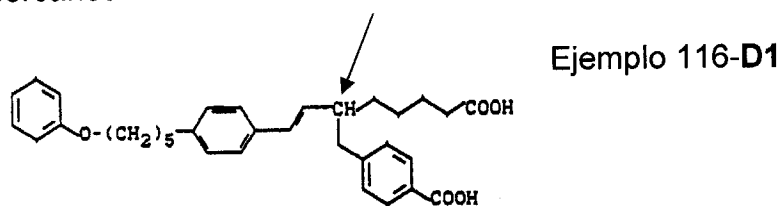


Al realizar los reemplazos sugeridos en **D1** (Ver reivindicación 1, página 78) y comparados con los compuestos de la solicitud presentada (W es alquendiilo hasta 6 carbonos. Y falta Q es alquilo de cadena lineal, pudiendo tener cada uno una o dos

816
817

815

grupos seleccionados entre O, Y es arilo, U es alquilo, A es arilo, X es un alquileo, R¹ es COOR³⁰, donde R³⁰ es hidrógeno (Ver reivindicación 1-Solicitud presentada R² tomado del Folio 718-Solicitud presentada), se obtienen compuestos químicamente cercanos.



Los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de D1, en que un átomo de carbono se encuentra reemplazado por nitrógeno, en compuestos dicarboxílicos.

El hecho de reemplazar el átomo de carbono por nitrógeno, causa que los compuestos actúen obtener compuestos derivados aminodicarboxílico que estimulan la guanilato ciclasa soluble, útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio.

El Problema Técnico Objetivo era "obtener compuestos derivados aminodicarboxílico que estimulan la guanilato ciclasa soluble, útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio"

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener compuestos análogos a dicarboxílicos sustituiría un carbono por un nitrógeno de acuerdo con los conocimientos medios en isosteria, dentro de los compuestos que se enseñan en D1, logrando de esta forma los compuestos objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2-9 no mencionan alguna característica que haga inventiva a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0341551	1-16	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en el Folio 779, se refiere a que los compuestos tienen un mecanismo de acción diferente y anexa el documento soporte para tal afirmación y resultados

816 812

De acuerdo con lo anterior es claro para el examinador, que los compuestos poseen un mecanismo de acción diferente; sin embargo existen compuestos cercanos químicamente, donde las diferencias de actividad no se evidencian que sean significativas frente a los resultados anexados; puesto que no se presenta el mismo efecto técnico superior e inesperado para todos los compuestos, ya que sus valores presentan diferencias significativas de acuerdo con los datos de la tabla 1, Folio 808: ver por ejemplo el compuesto 171 con un valor de 21000nM y el compuesto 138 con un valor de 0.19nM. Por lo tanto se le sugiere al solicitante restringir a los compuestos que representan las ventajas técnicas, o evidenciar que los compuestos químicamente cercanos en cuanto a sus mecanismos de acción son diferentes y no son antagonistas de leucotrieno.

En cuanto al proceso de preparación se le sugiere al solicitante elaborarlo con claridad de acuerdo con los compuestos intermedios que intervienen en la reacción.

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 60 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 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 0284	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------------	--