

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-068921- -00010-0000

Fecha: 2010-08-11 15:58:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 00.068.921
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "NUEVOS DERIVADOS DEL ÁCIDO AMINODICARBOXÍLICO CON PROPIEDADES FARMACÉUTICAS"
Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AG
Clase : C07C 101/00
Fecha de solicitud : Septiembre 12 del 2000

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. 1224 notificado por fijación en lista del 4 de febrero de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 1224 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Por medio de memorial radicado el 30 de Abril de 2010, solicité plazo de treinta días hábiles para atender el Oficio No. 1224. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, en el cual se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 Se redacta una nueva reivindicación 1 en la cual se limitan los significados de los substituyentes a los que se presentaban en la anterior reivindicación 4. De esta forma se suprimen las anteriores reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 9, sin que esto indique que mi representada renuncia a la protección de la materia que se incluía en dichas reivindicaciones.

4. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho cita el documento EP0341551 (D1) y afirma que a partir de las enseñanzas del mismo es obvia la invención de mi representada afectando el nivel inventivo de la misma. Con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar, es importante poner de presente que los compuestos de la presente invención no solo varían significativamente desde el punto de vista estructural frente a los conocidos en el estado del arte sino que tienen un mecanismo de acción completamente diferente del que tienen los compuestos conocidos en el estado de la técnica anterior.

De la literatura es conocido que los compuestos que estimulan la guanilato ciclasa soluble y por lo tanto, 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 en el memorial de respuesta de la anterior acción oficial No. 4623: A.J. Hobbs, British Journal of Pharmacology (2002) 136, 637-640; el compuesto BAY-58-2667 citado allí corresponde al compuesto del ejemplo 8a)

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

CAVELIER

ABOGADOS

del grupo hemo, no pueden más regular la guanilato ciclasa soluble. En cambio, los compuestos de la presente invención siguen siendo activos en estas condiciones.

De acuerdo con lo anterior, 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. Sin embargo, 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 presentó anexo al memorial de respuesta a la anterior acción oficial 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 y que dicha actividad es atribuible a su estructura química, que es diferente a la de los compuestos ya conocidos en el estado del arte. En efecto, el rango de eficiencia expuesto por estos datos demuestra un efecto activante en la guanilato ciclasa soluble incluso si hay diferentes valores, el cual no era obvio o predecible a partir del documento citado del estado del arte, por lo cual el mismo no puede ser considerada una anterioridad válida para afectar el nivel inventivo de la presente invención.

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.

840

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

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor del nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que el documento citado por su Despacho no es una anterioridad válida para que se afecte dicho requisito.

Puesto que se ha atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por dos (2) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

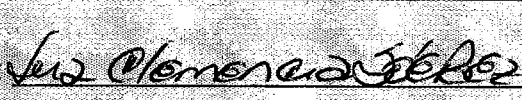
Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Uequén T.P.A. No. 23.555

COLO-15846-803-001-6
COLO-00898-801-125-7
LMA/LMAYD-172534/WPC15846
No. M-2010-172534/LMA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania Domicilio: Berlín, 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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>00.068.921</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 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 \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA:  C.C. <u>35.456.344</u> de Usaquén T.P.A. <u>23.555</u>	

Informatio
853
851

NO- and haem-independent activation of soluble guanylyl cyclase: molecular basis and cardiovascular implications of a new pharmacological principle

*¹Johannes-Peter Stasch, ¹Peter Schmidt, ²Cristina Alonso-Alija, ³Heiner Apeler, ¹Klaus Dembowski, ²Michael Haerter, ²Markus Heil, ³Torsten Minuth, ¹Elisabeth Perzborn, ⁴Ulrich Pleiss, ¹Matthias Schramm, ¹Werner Schroeder, ⁵Henning Schröder, ⁴Elke Stahl, ⁴Wolfram Steinke & ¹Frank Wunder

¹Institute of Cardiovascular Research, Bayer AG, Germany; ²Institute of Medicinal Chemistry, Bayer AG, Germany; ³Institute of Biotechnology, Bayer AG, Germany; ⁴Institute of Pharmacokinetics, Bayer AG, Germany and ⁵Martin Luther University, School of Pharmacy, Halle, Germany

1 Soluble guanylyl cyclase (sGC) is the only proven receptor for the ubiquitous biological messenger nitric oxide (NO) and is intimately involved in many signal transduction pathways, most notably in regulating vascular tone and platelet function. sGC is a heterodimeric (α/β) protein that converts GTP to cyclic GMP; NO binds to its prosthetic haem group. Here, we report the discovery of a novel sGC activating compound, its interaction with a previously unrecognized regulatory site and its therapeutic implications.

2 Through a high-throughput screen we identified BAY 58-2667, an amino dicarboxylic acid which potently activates sGC in an NO-independent manner. In contrast to NO, YC-1 and BAY 41-2272, the sGC stimulators described recently, BAY 58-2667 activates the enzyme even after it has been oxidized by the sGC inhibitor ODQ or rendered haem deficient.

3 Binding studies with radiolabelled BAY 58-2667 show a high affinity site on the enzyme.

4 Using photoaffinity labelling studies we identified the amino acids 371 (α -subunit) and 231–310 (β -subunit) as target regions for BAY 58-2667.

5 sGC activation by BAY 58-2667 results in an antiplatelet activity both *in vitro* and *in vivo* and a potent vasorelaxation which is not influenced by nitrate tolerance.

6 BAY 58-2667 shows a potent antihypertensive effect in conscious spontaneously hypertensive rats. In anaesthetized dogs the hemodynamic effects of BAY 58-2667 and GTN are very similar on the arterial and venous system.

7 This novel type of sGC activator is a valuable research tool and may offer a new approach for treating cardiovascular diseases.

British Journal of Pharmacology (2002) 136, 773–783

Keywords: BAY 41-2272; BAY 58-2667; blood pressure; cyclic GMP; haemodynamics; nitrate tolerance; nitric oxide; photoaffinity labelling; soluble guanylate cyclase; YC-1

Abbreviations: b.p.m., beats per min; DEA/NO, diethylamine NONOate; GTN, glyceryl trinitrate; NO, nitric oxide; ODQ, (1H-(1,2,4)-Oxadiazolo-(4,3a)-quinoxazin-1-one); PAL, photoaffinity label; sGC, soluble guanylyl cyclase; SHR, spontaneously hypertensive rats; YC-1, 3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzyl-indazole

Introduction

Soluble guanylyl cyclase (sGC), the intracellular receptor for the ubiquitous biological messenger nitric oxide (NO), is a heterodimer consisting of α - and β -subunits with haem as prosthetic group. Activation of the enzyme facilitates conversion of GTP to the intracellular second messenger cyclic GMP, which regulates various cyclic GMP effector systems such as phosphodiesterases, ion channels and protein kinases. Thus, the NO/cyclic GMP pathway is important in many physiological processes including vasodilatation, neurotransmission and platelet aggregation (Furchgott, 1999;

Murad, 1999; Ignarro, 1999; Moncada *et al.*, 1991). Due to its ubiquitous nature, the pathogenesis of various disease states, especially of the cardiovascular system, has been linked to inappropriate activation of sGC (Hobbs, 2000). Activators of sGC are therefore very desirable as both pharmacological tools to probe the NO-cGMP pathway and as potential therapeutics.

The best studied classes of sGC activators are organic nitrates which mimic the action of endogenous NO by bioconversion to NO and NO-related compounds which nitrosylate the haem of sGC. Organic nitrates have been used for decades as treatment for angina pectoris; however, this therapy suffers from the development of tolerance upon prolonged use and the absence of clinically relevant

*Author for correspondence at: Institute of Cardiovascular Research, Bayer AG, Aprather Weg 18a, D42096 Wuppertal, Germany; E-mail: Johannes-Peter.Stasch.JS@bayer-ag.de

852

58-2667, acetylsalicylic acid or vehicle (Transcutol®/Cremophor® EL/H₂O; 10/20/70 = v/v/v). Fifty minutes after the oral dosing rats were anaesthetized with thiopental (Nycomed®, Munich, Germany) 100 mg kg⁻¹ i.p. and placed in a tube holder with the tail allowed to protrude. After additional 20 min, the terminal 2 mm tip of the tail was removed with a sterile razor blade, and the tail was vertically immersed into normal saline at 37°C. The bleeding time was then measured as described (Stasch *et al.*, 2002b).

Haemodynamics in conscious SHR

Female conscious SHR (Møllegaard, Denmark, 220–290 g) were equipped with implantable radiotelemetry, and a data acquisition system (Data Sciences, St. Paul, MN, U.S.A.), comprising a chronically implantable transducer/transmitter unit equipped with a fluid-filled catheter was used. The transmitter was implanted into the peritoneal cavity and the sensing catheter was inserted into the descending aorta.

Single administration of BAY 58-2667 was performed as a solution in Transcutol®/Cremophor®/H₂O (10/20/70 = v/v/v) given orally by gavage. The animals of control groups only received the vehicle.

Haemodynamics in anaesthetized dogs

Studies were performed on anaesthetized dogs of either sex and a body weight between 20–30 kg as described previously (Stasch *et al.*, 2002b). Arterial blood pressure, electrocardiogram (lead II), left ventricular pressure, first derivative of left pressure (dP dt⁻¹), heart rate, coronary blood flow, and oxygen saturation in the coronary sinus were continuously recorded on a pen recorder after implantation of the respective catheters. After completion of surgery an interval of 60 min was allowed for stabilization before BAY 58-2667 was intravenously applied. Care was taken that all measured cardiovascular parameters had returned to control level before injection of the next dose. BAY 58-2667 was dissolved in a solution of glycerol/water/polyethylenglycol 400 (60/100/949 = g/g/g).

Induction of in vivo nitrate tolerance

Female chinchilla rabbits (2–3 kg) were used. The skin was shaved between both scapulae. To induce nitrate tolerance, isosorbide dinitrate (ISDN, TD Spray Iso Mack®, Heinrich Mack, Illertissen, Germany) was applied percutaneously with a dose of approximately 75 mg kg⁻¹ three times a day over a period of 3 days (Mülsch *et al.*, 2001).

Statistics

Differences were checked for significance by Student's *t*-test (one-way ANOVA) for unpaired data. All values in the tables and figures are given in the form of means ± s.e. mean if not otherwise indicated. IC₅₀ values were expressed as means with 95% confidential intervals in parenthesis. * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, *** *P* < 0.001 compared to values in untreated controls.

Results

sGC stimulation

We studied the effects of BAY 58-2667 (Figure 1A) on sGC activity, alone and in the presence of NO or the sGC inhibitor ODQ. BAY 58-2667 from 0.001 to 10 µM showed a concentration-dependent stimulation of sGC from 2 to 37 fold (maximum 4136 nmol min⁻¹ mg⁻¹; Figure 1B). In combination, BAY 58-2667 (0.001 to 10 µM) and DEA/NO

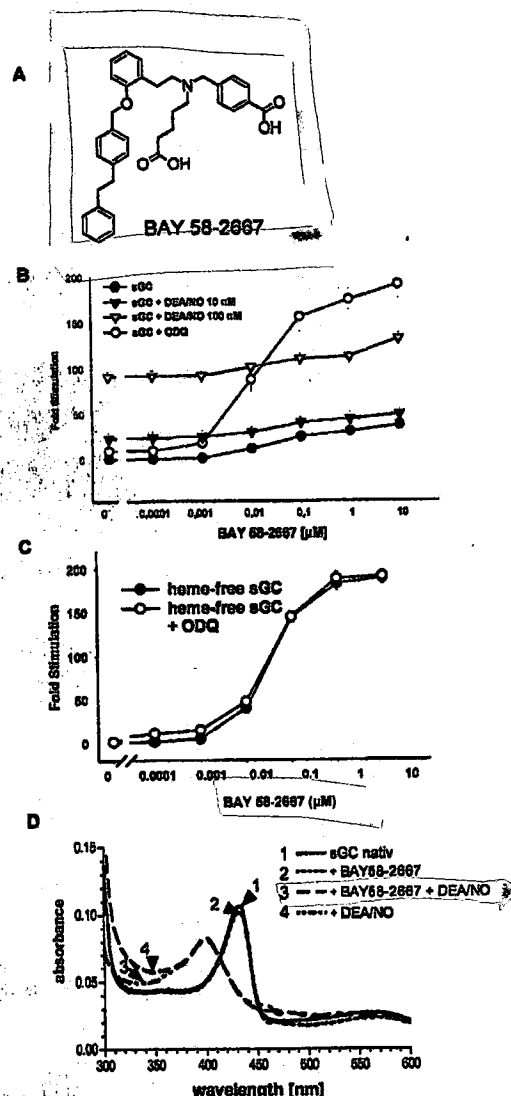


Figure 1 Effects of BAY 58-2667 on sGC activity. (A) Structure of BAY 58-2667. (B) Stimulation of purified sGC by BAY 58-2667 in the absence and presence of DEA/NO (10 and 100 nM) and ODQ (10 µM). The specificity is expressed as fold stimulation versus basal activity in the presence of Mg²⁺; 111 nmol min⁻¹ mg⁻¹ for the purified sGC. (C) Stimulation of haem free sGC by BAY 58-2667 in the absence and presence of ODQ. The specificity of sGC is expressed as fold stimulation versus basal activity in the presence of Mg²⁺; 169 nmol min⁻¹ mg⁻¹ for the haem-free sGC. Each value represents the mean ± s.e. mean from three (B) and five (C) independent experiments performed in duplicate. (D) Haem spectra of sGC in the presence of BAY 58-2667 and DEA/NO. These data are representative of three independent determinations.

IC₅₀ = 0.3 (0.2–0.4) μ M in control vessels and with IC₅₀ = 2.8 (1.4–5.0) μ M in tolerant vessels, confirming the presence of nitrate tolerance. In contrast, BAY 58-2667 relaxed saphenous arteries taken from normal and tolerant rabbits with similar IC₅₀ values of 0.16 (0.09–0.24) nM and 0.22 (0.16–0.29) nM (Figure 4B). In the rat heart Langendorff preparation, BAY 58-2667 decreased the coronary perfusion pressure in a concentration-dependent manner as shown in Figure 4C (controls, 110 $\pm$ 4.3; 0.1 ng ml⁻¹, 98.4 $\pm$ 4.8; 1 ng ml⁻¹, 60.0 $\pm$ 5.8, P < 0.001; 10 ng ml⁻¹, 40.0 $\pm$ 2.5, P < 0.001; 100 ng ml⁻¹, 39.2 $\pm$ 5.2, P < 0.001; values are means mmHg $\pm$ s.e.mean, n = 5). No effect on left ventricular pressure (controls, 38.0 $\pm$ 4.5; 0.1 ng ml⁻¹, 36.8 $\pm$ 4.3; 1 ng ml⁻¹, 36.0 $\pm$ 4.2; 10 ng ml⁻¹, 35.2 $\pm$ 3.3; 100 ng ml⁻¹, 36.0 $\pm$ 4.2; values are means mmHg $\pm$ s.e.mean, n = 5) and heart rate (controls, 267 $\pm$ 10; 0.1 ng ml⁻¹, 260 $\pm$ 10; 1 ng ml⁻¹, 264 $\pm$ 10; 10 ng ml⁻¹, 263 $\pm$ 8; 100 ng ml⁻¹, 262 $\pm$ 8; values are means b.p.m. $\pm$ s.e.mean, n = 5) was observed.

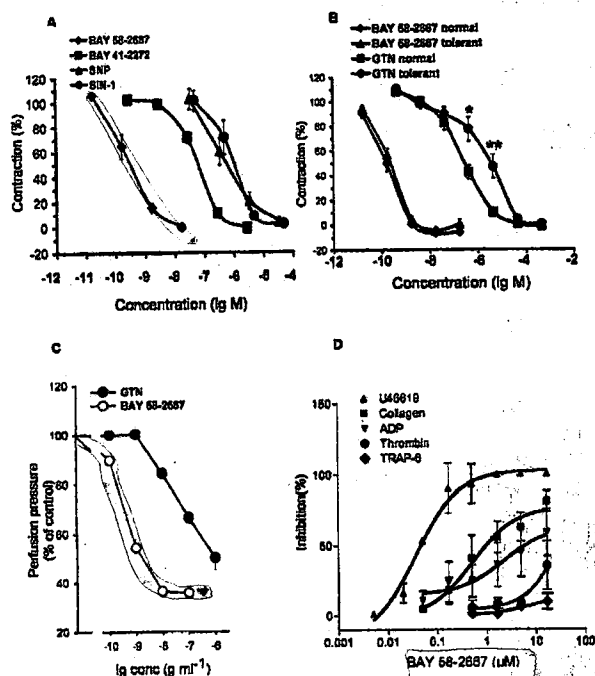


Figure 4 Pharmacological effects of BAY 58-2667 *in vitro*. (A) Inhibition of phenylephrine (30 μ g ml⁻¹) induced contractions of isolated rabbit saphenous arteries by BAY 58-2667, BAY 41-2272, SNP and SIN-1. Values are means $\pm$ s.e.mean of six, 16, eight and seven experiments. (B) Effects of BAY 58-2667 and GTN on phenylephrine-induced contractions of isolated rabbit saphenous arteries from normal and tolerant rabbits. Values are means $\pm$ s.e. mean of eight and 11 vessels. * P < 0.05 and ** P < 0.01 vs normal saphenous artery rings. (C) Effect of BAY 58-2667 and GTN on coronary perfusion pressure at the rat heart Langendorff preparation. (D) The inhibitory effects of BAY 58-2667 on U 46619, collagen, ADP, TRAP-6-induced platelet aggregation in human platelet rich plasma and on thrombin-induced platelet aggregation in washed human platelets. The final concentrations of U 46619, collagen, ADP, TRAP-6 and thrombin were 1, 1–2, 30–50, and 5 μ g ml⁻¹, respectively. The effects were expressed as percentage inhibition of platelet aggregation compared to vehicle control. Each value represents the mean $\pm$ s.e.mean from eight (U 46619), 14 (collagen), five (ADP), five (TRAP-6), four (thrombin) experiments.

Antiplatelet activity

BAY 58-2667 produced a concentration-dependent inhibition of platelet aggregation induced by the thromboxane A₂ mimic U 46619 (IC₅₀ = 0.046 μ M), collagen (IC₅₀ = 1.1 μ M) and ADP (IC₅₀ = 7.5 μ M) in human platelet rich plasma. Aggregation mediated by TRAP-6, a synthetic thrombin receptor agonist, was markedly resistant to inhibition by BAY 58-2667 (Figure 4D). In addition, thrombin-induced aggregation was not affected (IC₅₀ > 16 μ M) using washed platelets to avoid coagulation (Figure 4D). In the FeCl₃ arterial thrombosis rat model, administration of BAY 58-2667 (0.3 to 10 mg kg⁻¹ p.o.) inhibited thrombus formation in the carotid artery dose-dependently with ED₅₀ = 0.9 mg kg⁻¹ p.o. (Figure 5A). In this study clopidogrel (3 mg kg⁻¹ p.o.) was used as positive control. Moreover, BAY 58-2667 prolonged rat tail bleeding time significantly from 0.3 to 10 mg kg⁻¹ p.o. (Figure 5B). In this study acetylsalicylic acid (30 mg kg⁻¹ p.o.) was used as positive control. Consistent with these results, BAY 58-2667 induced a significant and dose-dependent increase in cyclic GMP content in washed platelets of rats 1 h after oral administration (controls, 29 $\pm$ 4.6 (5); 0.3 mg kg⁻¹ p.o., 104 $\pm$ 30 (6), P < 0.05; 1 mg kg⁻¹ p.o., 223 $\pm$ 34 (4), P < 0.001; 3 mg kg⁻¹ p.o., 354 $\pm$ 36 (6), P < 0.001; values are means fmol cyclic GMP/2 $\times$ 10⁻⁸ platelets $\pm$ s.e.mean (n)).

Haemodynamics

The effects of BAY 58-2667 were compared with those of glyceryl trinitrate (GTN) in anaesthetized dogs under autonomic blockade (Figure 5C, D). Both compounds caused a pronounced decrease in mean arterial blood pressure. The dose for bolus injections of BAY 58-2667 (30 μ g kg⁻¹) and GTN (3 μ g kg⁻¹) was adjusted to give a comparable decrease in mean arterial blood pressure (BAY 58-2667: -39% and GTN: -31%). There was no major change in heart rate (BAY 58-2667: +9% and GTN: -1%). The haemodynamic profile of BAY 58-2667 and GTN was very similar: in addition to the decrease in arterial blood pressure both compounds caused a decrease in diastolic pulmonary artery pressure (BAY 58-2667: -18%, GTN: -13%) and in mean right atrial pressure (BAY 58-2667: -48%, GTN: -24%). The duration of action was much longer for BAY 58-2667 compared to GTN. In conscious spontaneously hypertensive rats equipped with a telemetric device, BAY 58-2667 is also a potent and long-lasting antihypertensive. After oral administration of 3 and 10 mg kg⁻¹ maximal blood pressure lowering effects of -15% and -22% were achieved in combination with an increase in heart rate (Figure 5E, F).

Discussion

Here we report the discovery of a novel sGC activating compound, its interaction with a previously unrecognized regulatory site and its therapeutic implications. Through a high throughput screening we identified BAY 58-2667, an amino dicarboxylic acid which potently stimulates sGC in an NO-independent manner. Although BAY 58-2667 does not activate sGC as strongly as does NO, concentrations as low as 1 nM activate sGC sufficiently to yield biologically

856
854

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 00-068921

Clasificación Internacional (IPC): A61K 7/34, A61K 7/38

Concepto Técnico No: 02441

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 48 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)
Folio 852 modificadas (estudiadas)

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

Respuesta del solicitante: Folios 776 a 782, Folios 847 a 850

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

857 855

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Realizadas las modificaciones por el solicitante al capítulo reivindicatorio, se encuentra que es claro y conciso y está lo suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud presentada cumple con el requisito de unidad de invención.

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

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante corresponde a una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

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

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

9. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones durante el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada

10. 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, no se encontraron documentos que divulguen los compuestos de la solicitud presentada

11. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Los compuestos presentados en la solicitud se consideran novedosos de acuerdo con las enseñanzas del estado de la técnica.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 10, documento alguno que afecte el nivel inventivo.

852
858 856

La solicitud presentada posee nivel inventivo pues el solicitante resuelve el problema de obtener compuestos derivados aminodicarboxílico que estimulan la guanilato ciclasa soluble, útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio, reemplazando un nitrógeno en la estructura química de los compuestos más cercanos del estado de la técnica; siendo esta modificación no obvia para el experto en la materia.

La actividad biológica obtenida con los compuestos de la solicitud presentada es diferente a la de los más cercanos, que eran conocidos como antagonistas de leucotrieno mientras que los compuestos objeto de invención evidenciaron un efecto técnico inesperado como potentes activadores de la guanilil ciclasa soluble (sGC), independiente de óxido nítrico (NO) y útiles para enfermedades cardiovasculares (Ver datos anexados en: *British Journal of Pharmacology* (2002), 136, 773-783)

El problema técnico planteado en esta solicitud como es "obtener compuestos derivados aminodicarboxílico que estimulan la guanilato ciclasa soluble, útiles en el tratamiento de enfermedades cardíacas y del sistema circulatorio", no sería solucionado fácilmente por el Experto en la Materia y queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, demostrando que posee nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** la reivindicación: 1 a 2 (folio: 852).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 02441	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---