

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2534/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-021124- -00010-0000

Fecha: 2008-05-21 15:52:05 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 194

Re: Expediente No. **03-021.124**
Solicitud de patente a nombre de **The Procter & Gamble Company**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **The Procter & Gamble Company**, domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 332 del 11 de enero de 2007 relacionado con el concepto técnico No. 2763, me permito manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONAL

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada **LIGANTES RECEPTORES MELANOCORTINICOS** cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de nueve reivindicaciones dirigidas al compuestos de fórmula (II) y a la composición farmacéutica que los contiene.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

a) Solicitud y capítulo reivindicatorio correspondientes, junto con los extractos y la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones y que se encuentra en el expediente No. **2003-021.124**.

b) Recibo de pago No 08-33,862 del 25 de abril de 2008 correspondiente al valor de las tasa oficial por concepto de la presentación de la solicitud divisional y la obtención del respectivo certificado.

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el Protocolo No. 15.698 en relación con los poderes.

1.2 Con base en lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento, se beneficia de la fecha de presentación de la prioridad de la solicitud inicial, es decir, de la prioridad patente estadounidense 60/235,858 del 27 de septiembre de 2000.

1.3 Finalmente, me permito aclarar que la solicitud divisional no involucra ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 03-021.124

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de dos reivindicaciones y comprende las siguientes modificaciones:

2.1 Se limitó el alcance de la presente invención a los compuestos de la fórmula (A) que corresponden a aquellos de la antigua reivindicación 17 del capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado.

2.2 En conexión con lo anterior, se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1 a 16 y 18-19.

En este sentido, me permito decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud, por el contrario restringen de una manera drástica el alcance de la invención a aquellos péptidos reivindicados que demostraron a través del estudio con pacientes obesos, su actividad en la pérdida de peso, que se debe gracias al agonismo de los receptores MC3 y MC-4.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-37,876 del 13 de mayo de 2008 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto al capítulo reivindicatorio.

Finalmente, me permito decir que si bien se hizo esta limitación a los compuestos que ejemplifican la invención, no me encuentro de acuerdo con las consideraciones hechas por el examinador, toda vez que la práctica de ese

despacho en cuanto a que todos los compuestos reivindicados deban ser probados en su actividad biológica, resulta ser una interpretación bastante sesgada de la normatividad de la Decisión 486, principalmente lo establecido en el artículo 28. En consecuencia, solicito de manera atenta a ese despacho que reconsidere la posición maleada que ha tomado al respecto.

3. Claridad de la solicitud

El examinador afirma en su concepto técnico 2763 que *“Se reitera que no todos los compuestos que resultan de efectuar las sustituciones propuestas por el solicitante en las reivindicaciones 1 a 17 (radicales R1 a R9) se encuentran enteramente sustentados en la descripción, puesto que no es posible determinar su efecto técnico. No se puede asegurar que todos ellos presentan una mayor selectividad por los receptores de melanocortina MC-3 y MC-4 en comparación con su afinidad por MC-1 pues al efectuar los diferentes reemplazos se obtienen moléculas que presentan estereo isomería estructural diferente y que por ende podrían no ser bioisósteras (no es posible asegurar que presentan la misma actividad)”*

“Los compuestos verdaderamente evaluados son: i) Ac-YR-W-NH₂, ii) Ac-YfHW-NH₂, iii) Ac-Y(D-2fluoro-Phe)RW-NH₂. (ej 29), iv) Ac-(L-4-clorophe)fRW(N-ME-Gly)-NH₂. (ej 31) v) 3-(4OHPh)propanoil-(4-F-f)RW-NH₂. (ej.88) y estos ni siquiera están cobijados por la fórmula I, puesto que en ella se reclaman compuestos comprendiendo 4 residuos aminoácídicos, mientras que los péptidos evaluados solo comprenden 3 residuos de aminoácidos.”

“En este sentido es importante mencionar que la fórmula I reivindicada no es representativa de los pocos péptidos que presentan verdadero sustento.”

“Adicionalmente, al no existir evidencia de la actividad biológica de todos los péptidos reclamados en las cláusulas 1 a 17, resulta que las mismas no se encuentran enteramente sustentadas por la descripción.”

“En consecuencia, siendo que se afirma en el capítulo reivindicatorio y en la respuesta del solicitante que la estructura de fórmula (I) caracteriza todos los compuestos de la invención, por la manera como se reivindican los compuestos de manera independiente, esta Dependencia reitera que la característica esencial no comprende todos los compuestos de la invención y que además ellos no encuentran sustento real en ensayos de actividad biológica.”

En cuanto a estas argumentaciones, me permito decir que debido a la restricción de la materia objeto de la solicitud original a los compuestos cubiertos por la fórmula de la antigua reivindicación 17, quedan cabalmente subsanadas las objeciones planteadas por el examinador. Sin embargo, como se manifestó más arriba, no resulta lógico pedirle al solicitante que deba presentar en su invención todos los experimentos con todos los compuestos reivindicados, pues como se afirma en el artículo 28 de la Decisión 486 los ejemplos son maneras de ilustrar la mejor forma de llevar a cabo la invención y no deben convertirse en pruebas de las actividades para las cuales los compuestos han sido diseñados.

En este orden de ideas, me permito señalar que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y las definiciones de los residuos de aminoácidos presentes en la fórmula (A), que son esencialmente los compuestos de la reivindicación 17 original, se encuentran totalmente sustentadas por los ejemplos. De hecho, los ejemplos A hasta E muestran la eficacia para los compuestos sintetizados por los ejemplos 1, 9, 88, 31 y 29 que ahora son lo cubiertos por el nuevo capítulo reivindicatorio.

A continuación me permito presentar una tabla donde se especifican los residuos de aminoácido para estos compuestos y se demuestra además que, contrario a lo manifestado por ese despacho, estos compuestos son de naturaleza tetrapeptídica y no tripeptídica como lo interpretó el examinador:

Tabla 1

EJEMPLO	PRIMER A.A.	SEGUNDO A.A.	TERCER A.A.	CUARTO A.A.
1	Tyr	Phe	Arg	Trp
9	Tyr	Phe	His	Trp
88	HOPhpropanoil	F-Phe	Arg	Trp
31	4-Cl-Phe	Phe	Arg	Trp*
29	4-Cl-Phe	4F-Ph	Arg	Trp

*Adicional N-MeGly terminal presente (permitido por la definición de D).

Como se puede constatar a partir de lo revelado en la tabla anterior, los compuestos de la invención son tetrapéptidos que presentan cuatro aminoácidos en su estructura y resultan de compuestos en donde p es 1 ó 2, q es 1, R⁴, R^{4'}, R⁶ y R^{6'} son hidrógeno, R⁵ es hidroxilo o cloro y R⁷ es hidrógeno o flúor, B es NH-C(NH₂)₂ y R¹⁰ es indolil. Las otras posibilidades cubiertas por las reivindicaciones son lo suficientemente similares a los grupos ejemplificados de tal manera que cualquier persona versada en la materia entenderá que dichos compuestos presentan propiedades similares a las reportadas para los compuestos ejemplificados en la tabla.

Aún más, los grupos terminales y enlazantes Z¹ son similares a los grupos ejemplificados y por ende, la persona versada en la materia sabrá y reconocerá que son lo suficientemente parecidos a los de la tabla, con lo cual se logra que presenten la misma actividad biológica.

4. Unidad de invención

En cuanto a las objeciones de unidad de invención que realizó el examinador en sus conceptos técnicos No. 1029 y 2763, me permito decir que con las modificaciones realizadas en la solicitud original, como lo es la restricción a los

compuestos cubiertos por la fórmula (A) y la presentación de una divisional que busca protección para las estructuras cíclicas peptídicas de la invención, quedan cabalmente superadas dichas objeciones.

5. Nivel inventivo

El examinador trata de desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención mediante los siguientes argumentos:

“Tal como se mencionó anteriormente los únicos compuestos cuya actividad biológica fue comprobada en la presente solicitud son: i) Ac-YfR-W-NH₂, ii) AcYfHW-NH₂, iii) Ac-Y(D-2fluoro-Phe)RW-NH₂. (ej 29), iv) Ac-(L-4-clorophe)fRW(N-ME-Gly)-NH₂. (ej 31) v) 3-(4OHPb)propanoil-(4-F-f)RW-NH₂.”

“El documento D1 revela péptidos agonistas de los receptores de melanocortina de formula Ac-Nle-Gln-His-(p(l)-D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-NH₂. En dicho documento también se divulgan péptidos de formula general A1- B2-C3-D4, en donde los aminoácidos de las posiciones 2 a 4 son similares a aquellos cobijados formula estructural I.”

“Comparando la estructura de los compuestos de la presente solicitud y aquellos divulgados en la anterioridad se encuentra que los aminoácidos FRW o RW son comunes entre los péptidos de las dos solicitudes. Ahora bien, teniendo en cuenta que ya se habían divulgado agonistas melanocortínicos presentando FRW o RW en su estructura, las pequeñas modificaciones que exhiben los péptidos de la presente solicitud, más específicamente en el primer aminoácido, pude no representar un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica.”

“En la pagina 5 del capítulo descriptivo se presenta como solución al problema técnico la provisión de péptidos que exhiben una mayor selectividad por los receptores MC-3, y MC-4, en comparación con su afinidad MC1, útiles en el tratamiento de enfermedades moduladas por el receptor de melanocortina.”

“Sin embargo tras el análisis exhaustivo de la descripción, no se encontraron pruebas en la divulgación efectuada originalmente, que permitan inferir que los compuestos reivindicados presentan una mayor afinidad por MC-3 y MC-4, que por MC1. Es decir la solución al problema técnico no fue demostrada. De esta forma se establece que al no existir evidencia de un efecto inesperado de los péptidos de la presente solicitud respecto de los divulgados en la anterioridad D1, las modificaciones estructurales propuestas por el solicitante no representan un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica y por lo tanto la materia reclamada en las cláusulas 1 a 17 y dependientes carecen de altura inventiva.”

En cuanto a estas afirmaciones me permito demostrar a continuación que ni lo revelado en D1 ni en D2 llevaría a una persona medianamente versada en la técnica a los compuestos específicos ahora protegidos mediante el capítulo

reivindicatorio modificado.

En primer lugar, la anterioridad D1 (WO 99/21571) sugiere ligandos para todos los tipos de receptores de melancortina, el ligando es un péptido con la estructura Ac-Nle-Gln-His-(p(I)-D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-NH₂, en donde el grupo yodo en la posición para del anillo fenílico de la fenilalanina puede ser radiomarcado. Si bien es cierto que hay similitudes en dos de los cuatro aminoácidos enseñados en la invención en estudio y lo sugerido por D1, también es cierto que no sería evidente para una persona medianamente versada en la técnica la selección de las otras posibilidades del tetrapéptido ni las sustituciones enseñadas en la invención en estudio para dichos aminoácidos.

Aún más, una persona versada en la técnica no encontraría ninguna motivación a partir de lo divulgado en D1 para realizar compuestos con una clase específica de selectividad, toda vez que en dicha anterioridad no se sugiere ni se hace mención alguna a que los compuestos peptídicos allí revelados presenten más afinidad por una clase de receptor que por las otras. } OK.

En consecuencia, no hay sugerencia en D1 que pueda hacer que una persona con conocimientos promedio en la técnica alcance de manera evidente los compuestos específicos ahora revelados por el nuevo juego de reivindicaciones de la solicitud en estudio.

En este orden de ideas, los compuestos cubiertos por la solicitud divisional, tampoco habrían sido susceptibles de derivación evidente por parte de una persona medianamente versada en la materia a partir de lo revelado en D1, pues como quedó claro, D1 falla en divulgar o sugerir que exista alguna posibilidad de selectividad para ciertos receptores.

En este sentido, dirijo de nuevo la atención de ese despacho a lo revelado en la descripción de la invención en estudio, donde de manera clara se expone que los compuestos de la solicitud en cuestión presentan selectividad por los receptores MC3 y/o MC4 y no por los receptores MC1. Es más, en la parte introductoria de la descripción, se especifica que estos receptores son de importante relevancia para el control del peso.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que las fórmulas en la anterioridad D1 cubren más de 68 millones de estructuras tetrapeptídicas, resulta lógico pensar que no hay enseñanza alguna o sugerencia de compuestos específicos como los cubiertos por la fórmula de la reivindicación 1 de la invención en estudio, como ahora se ha modificado. Es así que nada en el documento D1 enseña que cualquiera de los compuestos allí revelados puede tener o presentar alguna selectividad por un sub-tipo de receptor MC particular, más específicamente que

pueda haber selectividad por subtipos MC-3 y/o MC-4 que son los receptores importantes para aplicaciones prácticas en el control del peso.

Respecto al documento D2, el examinador manifiesta que: *“Por otra parte cabe mencionar que el documento US20000229184P de 30/08/2000 divulga péptidos cíclicos agonistas de melanocortina, similares a aquellos propuestos por la formula II. Dichos péptidos demostraron experimentalmente una mayor afinidad por MC4 en comparación con su selectividad MC1. Así pues que el concepto de desarrollar péptidos cortos, basados en moléculas naturales y seleccionar aquellos con una selectividad MC3/MC4 y una selectividad MC1 disminuida, ya era conocida en el estado de la técnica.”*

“De acuerdo con lo anterior, la materia objeto de la presente solicitud no representa un aporte significativo al estado de la técnica, por lo que no cumpliría con el requisito de Nivel Inventivo.”

En cuanto a esta objeción, atentamente dirijo la atención del examinador al artículo 16 de la Decisión 486, en el cual se dice que: *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* (El resaltado es mío).

Teniendo en cuenta lo anterior, con todo respeto me permito indicar que la objeción presentada por ese despacho utilizando como base el documento D2 no resulta procedente, toda vez que la primera publicación de dicho documento corresponde a la publicación estadounidense No. 2002/0143141 de 3 de octubre de 2002, la cual reivindica prioridad de una solicitud provisional No. 60/229184, que **fue presentada** el 30 de agosto de 2000.

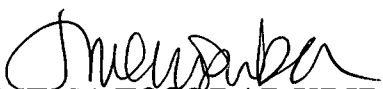
Dado que la fecha de **publicación** de la solicitud en cuestión es 25 meses **después** de la fecha de **prioridad** de la invención en estudio, esto es el 27 de septiembre de **2000**, no es correcto citar el documento D2 como anterioridad que afecta el nivel inventivo de la solicitud en estudio puesto que el documento D2 fue accesible al público con posterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud, reconocida por ese Despacho.

Así las cosas, aun cuando las fechas de prioridad y presentación del documento D2 sean anteriores a la prioridad de la solicitud en estudio, es la fecha de publicación del mismo, la que marca el momento a partir del cual dicho documento se considera accesible al público y puede ser citado como parte del estado de la técnica. En consecuencia, la apreciación realizada por el examinador no es correcta y por lo tanto no hay razón alguna para que este documento afecte la altura inventiva de la solicitud en cuestión.

En conclusión, en vista de las modificaciones realizadas a la presente invención y los argumentos expuestos anteriormente, solicito a ese despacho reconocer la

existencia del nivel inventivo tanto de la solicitud original como de la divisional y conceder el beneficio de patente para las dos solicitudes.

Señor Superintendente,

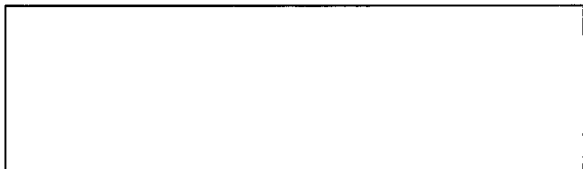

JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

Cod. 5376

EUA/ra.



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE :

1

☐

Corrección de error material

☒

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: The Procter & Gamble Company

Dirección: One Procter & Gamble Plaza

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio 45202

Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Ohio, Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.779.452 T.P.68.228

Número del expediente: 03-021124

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote :

Nuevo Capítulo reivindicatorio

6 Comprobante de pago No. 08-37,876 Fecha 13 de mayo de 2008

7 Anexos:

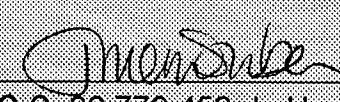
☒ Comprobante de pago de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,876
FECHA : MAYO 13 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-021124- -00010-0000

Fecha: 2008-05-21 15:52:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 194

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693044	13/05/2008	9,190,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

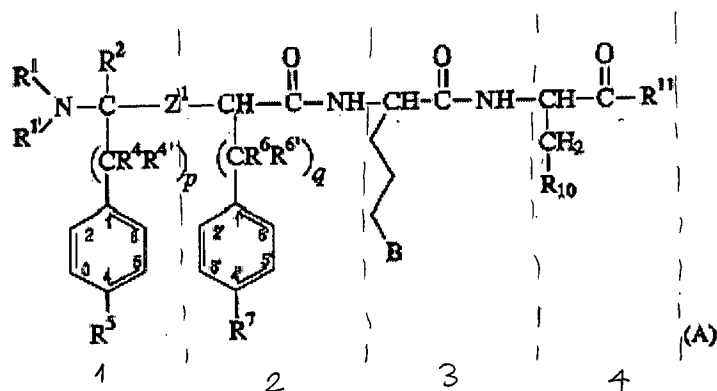
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo a la Fórmula (A):



en donde

(A) R^1 y R^2 son seleccionados en forma independiente del grupo conformado por hidrógeno, alquil y acil;

(B) R^2 es seleccionado del grupo conformado por hidrógeno, alquil y heteroalquil;

(C) Z^1 es seleccionado entre $-\text{OC}(R^3)(R^{3a})-$; $-\text{C}(R^3)(R^{3a})\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(R^3)(R^{3a})-$; $-\text{C}(R^3)(R^{3a})\text{S}(\text{O})_2-$; $-\text{N}(R^{3c})\text{C}(R^3)(R^{3a})-$; $-\text{C}(R^3)(R^{3a})\text{N}(R^{3c})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{3d})-$; $-\text{N}(R^{3d})\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(R^3)(R^{3a})\text{C}(R^{3b})(R^{3c})-$; $-\text{C}(R^3)=\text{C}(R^{3a})-$; $-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{SO}_2\text{N}(R^{3d})-$; $-\text{N}(R^{3d})\text{SO}_2-$; $-\text{C}(R^3)(R^{3a})\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{3f})-$; y $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{3f})\text{C}(R^3)(R^{3a})-$; en donde

(1) cada uno de R^3 , R^{3a} , R^{3b} y R^{3c} , cuando están presentes, son seleccionados en forma independiente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aciloxi, tiol, alquiltio, aciltio, ariltio, amino, alquilamino, acilamino, y alquil;

(2) R^{3d} , cuando está presente, es seleccionado entre hidrógeno, alquil y aril;

(3) R^{3c} , cuando está presente, es seleccionado entre hidrógeno, alquil, aril y acil; y

(4) R^{3f} , cuando está presente es seleccionado entre hidrógeno y alquil;

(D) p es 1 ó 2 y cada R^4 y $R^{4'}$ es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, alquil, aril, halo, hidroxil, alcoxi, amino y acilamino;

(E) R^5 es seleccionado entre hidrógeno, hidroxil, cloro, fluor, $-N(R^{12})(R^{12'})$, donde R^{12} y $R^{12'}$ cada uno es independientemente seleccionado entre hidrogeno y alquil;

(F) q es 0, 1, ó 2; en donde, cuando q es mayor que 0, cada R^6 y $R^{6'}$ es seleccionado en forma independiente entre hidrógeno, alquil, aril, halo, hidroxil, alcoxi, amino y acilamino;

(G) R^7 es seleccionado entre hidrógeno, halo, $-NR^{13}R^{13'}$, alquil, acil, alqueno, alquino, ciano, nitro, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; donde cada R^{13} y $R^{13'}$ es independientemente seleccionado entre hidrógeno y alquil;

(H) B es seleccionado entre $-N(R^{14})C(=NR^{15})NR^{16}R^{17}$, un anillo heteroaril que contenga por lo menos un átomo de nitrógeno, y un anillo heterocicloalquil que contenga por lo menos una átomo de nitrógeno en el anillo; donde R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son seleccionados en forma independiente entre hidrógeno y alquil; donde además de una combinación de dos o más R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} se pueden opcionalmente combinar con los átomos a los cuales están enlazados para formar un anillo monocíclico ó bicíclico;

(I) R^{10} , un anillo seleccionado bicíclico opcionalmente sustituido de 1-naftil, 2-naftil, indano, 1H-indeno, benzociclobutano, benzociclobuteno, indol, indolina, pirindina, dihidropirindina, octahidropirindina, benzotiofeno, benzofurano, benzimidizol, benzopirano, quinolina, quinolona e isoquinolina; y

(J) R^{11} se selecciona del grupo que consiste de amino; alquilamino, $-NHR^{18}$, donde R^{18} se selecciona de hidrógeno y alquilo; $-N(R^{19})CH_2C(O)NH_2$, donde R^{19} es alquilo; $-NHCH_2CH_2OH$ y $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$;

o un isómero óptico, diasterómero o enantiómero, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster, amida ó imida biohidrolizable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende desde 5 a 50% de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

SOLICITUD DE :

1

☐

Conversión

☒

División.

☐

Fusión.

☒

Patente de invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Registro de diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.

SOLICITANTE

Nombre: The Procter & Gamble Company
 Dirección: One Procter & Gamble Plaza
 Ohio 45202, Estados Unidos de América
 Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio
 Lugar de Constitución: Ohio, Estados Unidos de América

Teléfono: _____ Fax: _____
 E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
 Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4. CONVERSIÓN

Expediente No. _____

De: _____

A: _____

5. DIVISIÓN

Expediente No. 03-021.124

No. De divisionales: 1

6. FUSIÓN

Expediente No. _____

Expediente No. _____

7 Comprobante de pago No 8-37,876

Fecha Mayo 13 de 2008

8 Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo Nr. 15.698☐ Certificado de existencia y representación legal, si fuere el caso☐ Documento que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

9

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:


 C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68228

As.

/P



Characterization of melanocortin receptor ligands on cloned brain melanocortin receptors and on grooming behavior in the rat

Roger A.H. Adan^{a,b,*}, Arkadiusz W. Szklarczyk^{a,b,1}, Julia Oosterom^{a,b}, Jan H. Brakkee^{a,b},
Wouter A.J. Nijenhuis^{a,b}, Wim M.M. Schaaper^{a,b}, Rob H. Meloen^{a,b},
Willem Hendrik Gispen^{a,b}

^a Department of Medical Pharmacology, Rudolf Magnus Institute for Neurosciences, Utrecht University, 3508 TA Utrecht, Netherlands

^b Department of Molecular Recognition, ID-DLO, P.O. Box 65, 8200 AB Lelystad, Netherlands

Received 15 February 1999; received in revised form 21 June 1999; accepted 25 June 1999

Abstract

Since the melanocortin MC₃ and melanocortin MC₄ receptors are the main melanocortin receptor subtypes expressed in rat brain, we characterized the activity and affinity of nine melanocortin receptor ligands using these receptors *in vitro*, as well as their activity in a well-defined melanocortin-induced behavior in the rat: grooming behavior. We report here that [D-Tyr⁴]melanotan-II and RMI-2001 (Ac-cyclo-[Cys⁴, Gly⁵, D-Phe⁷, Cys¹⁰]α-MSH-NH₂) have significantly higher affinity and potency on the rat melanocortin MC₄ receptor as compared to the rat melanocortin MC₃ receptor. Nle-γ-MSH (melanocyte-stimulating hormone) was the only ligand with higher affinity and potency on the rat melanocortin MC₃ receptor. The potency order of melanocortin MC₄ receptor agonists, but not that of melanocortin MC₃ receptor agonists, fitted with the potency of these ligands to stimulate grooming behavior, when administered intracerebroventricularly. SHU9119 (Ac-cyclo-[Nle⁴, Asp⁵, D-Nal(2)⁷, Lys¹⁰]α-MSH-(4–10)-NH₂) and RMI-2005 (Ac-cyclo-[Cys⁴, Gly⁵, D-Nal(2)⁷, Nal(2)⁹, Cys¹⁰]α-MSH-(4–10)-NH₂) were able to inhibit α-MSH-induced melanocortin receptor activity *in vitro*, as well as α-MSH-induced grooming behavior. Melanotan-II, [Nle⁴-D-Phe⁷]α-MSH and RMI-2001 were also effective in inducing grooming behavior when administered intravenously. In the absence of purely selective melanocortin MC_{3/4} receptor ligands, we demonstrated that careful comparison of ligand potencies *in vitro* with ligand potencies *in vivo*, could identify which melanocortin receptor subtype mediated α-MSH-induced grooming behavior. Furthermore, blockade of novelty-induced grooming behavior by SHU9119 demonstrated that this physiological stress response is mediated via activation of the melanocortin system. © 1999 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Melanocortin receptor; Ligand–receptor interaction; Grooming behavior; MSH (melanocyte-stimulating hormone); ACTH (adrenocorticotrope hormone); Stress

1. Introduction

Brain pro-opiomelanocortin (POMC) expression is mainly localised in arcuate neurons of the hypothalamus and in the nucleus of the solitary tract in the brainstem. The arcuate nucleus has projections to many brain areas which suggests the involvement of this system in diverse

brain functions. Indeed, it had been documented that melanocortins can modulate neurophysiological and neuropathological phenomena like conditioned avoidance, central control of autonomic systems, different types of behavior (grooming, female sexual behavior, anxiety, aggression), drug addiction and nerve regeneration (De Wied and Jolles, 1982). The demonstration of binding sites for melanocortins in brain (Tatro, 1990) and the cloning of brain specific melanocortin receptors (Chhajlani et al., 1993; Roselli-Rehffuss et al., 1993; Mountjoy et al., 1994) further underscored the significance of the brain melanocortin system. Recently, the deletion of the melanocortin MC₄ receptor gene from mice and the identification of Agouti and Agouti-related peptide as endogenous antagonists implicated the brain melanocortin system

* Corresponding author. Department of Medical Pharmacology, Rudolf Magnus Institute for Neurosciences, Medical Faculty, Utrecht University, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht, The Netherlands. Tel.: +31-302538810; fax: +31-302539032; E-mail: adan@med.uu.nl

¹ On leave of absence at the Nencki Institute, PL-02-093 Warsaw, Poland.

α -MSH	Ac-	Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val	-NH ₂
NDP-MSH	Ac-	Ser	Tyr	Ser	Nle	Glu	His	D-Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val	-NH ₂
MT-II				Ac-	Nle	c[Asp	His	D-Phe	Arg	Trp	Lys]	-NH ₂			
D-Tyr-MTII				Ac-	Nle	c[Asp	His	D-Tyr	Arg	Trp	Lys]	-NH ₂			
RMI-2001	Ac-	Ser	Tyr	Ser	c[Cys	Gly	His	D-Phe	Arg	Trp	Cys]	Lys	Pro	Val	-NH ₂
RMI-2004	Ac-	Ser	Tyr	Ser	Nle	c[Asp	His	D-Phe	Arg	Trp	Lys]	Gly	Pro	Val	-NH ₂
Nle- γ -MSH		Ac-	Tyr	Val	Nle	Gly	His	Phe	Arg	Trp	Asp	Arg	Phe	Gly	-NH ₂
SHU9119				Ac-	Nle	c[Asp	His	D-Nal	Arg	Trp	Lys]	-NH ₂			
RMI-2005				Ac-	c[Cys	Gly	His	D-Nal	Arg	Trp	Cys]	-NH ₂			

Fig. 1. The primary structure of the melanocortin receptor ligands is shown.

of peptides in Ham's F10 medium (Life Technologies, Breda, Netherlands) pH 7.4 containing 2.5 mM CaCl₂, 0.25% bovine serum albumin, 10 mM HEPES and 50 μ g/ml (150 KIU/ml) aprotinin (Sigma, Brussel, Belgium). After incubation for 30 min at room temperature, the cells were washed twice with ice-cold Tris-buffered saline (TBS) containing 2.5 mM calcium chloride and lysed in 1 M sodium hydroxide. Radioactivity of the lysates was counted in a Packard Cobra γ -counter. Curves were fitted with GraphPad Prism software by non-linear regression and values were calculated with 95% confidence interval. These curves were reproduced at least twice. K_i values were calculated from IC₅₀ values using the equation $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_d)$ ($[L]$ = concentration of ¹²⁵I-[Nle⁴-D-Phe⁷]MSH in binding assay; K_d = affinity of ¹²⁵I-[Nle⁴-D-Phe⁷]MSH).

2.3. β -Galactosidase activity assay

The assay makes use of a *LacZ* gene which is expressed under the control of a cAMP regulated promoter in

a pCRElacZ construct to detect changes in intracellular cAMP as a result of receptor activation (Chen et al., 1995). HEK 293 cells were co-transfected using the calcium phosphate precipitation method with 200 ng of plasmids expressing either the rat melanocortin MC₃ receptor (Roselli-Rehfuß et al., 1993) or the rat melanocortin MC₄ receptor (Alvaro et al., 1996) and 7 μ g pCRElacZ, and grown in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% foetal calf serum. Pools of transfected cells were mixed and then split on 96-well plates, and all ligands were tested in one experiment. The data presented in Table 1 are from a representative experiment. Similar data were obtained at least three times. Although the EC₅₀ values between experiments varied, the fold difference in EC₅₀ values (relative potency) of different ligands in one experiment was always the same. 20 h after transfection the cells were split into 96-well plates. The next day, cells were treated for 6 h with melanocortin receptor ligands in DMEM supplemented with 0.5% bovine serum albumin, 150 KIU/ml aprotinin and 25 mM HEPES (pH 7.4). The agonist activity was measured by stimulating

Table 1

Affinity (K_i) and potency (EC₅₀) of melanocortin receptor ligands for the rat melanocortin MC₃ and MC₄ receptors

The affinity (in nM) of nine melanocortin receptor ligands (MT-II = melanotan II; NDP = [Nle⁴-D-Phe⁷] α -MSH) was determined on HEK 293 cells expressing either the rat melanocortin MC₃ receptor or the rat melanocortin MC₄ receptor using ¹²⁵I-[Nle⁴-D-Phe⁷] α -MSH as radioligand. Data are expressed as mean $\pm$ confidence interval.

The potency (in nM) of seven melanocortin receptor ligands was determined on HEK 293 cells expressing either the rat melanocortin MC₃ receptor or the rat melanocortin MC₄ receptor using *LacZ* as reporter gene for receptor activation. Data are expressed as mean $\pm$ confidence interval.

Ligand	MC ₃ receptor		MC ₄ receptor	
	K_i	EC ₅₀	K_i	EC ₅₀
α -MSH	9.40 $\pm$ 3.17	11.6 $\pm$ 3.2	9.17 $\pm$ 4.23	1.34 $\pm$ 0.50
NDP-MSH	1.19 $\pm$ 0.51	0.309 $\pm$ 0.170	3.14 $\pm$ 1.18	0.0927 $\pm$ 0.0471
MT-II	4.77 $\pm$ 2.13	0.780 $\pm$ 0.173	1.74 $\pm$ 0.77	0.0111 $\pm$ 0.0043
D-Tyr-MTII	204 $\pm$ 87.2	20.3 $\pm$ 7.1	3.84 $\pm$ 0.83	0.466 $\pm$ 0.189
RMI-2001	4.96 $\pm$ 1.06	2.22 $\pm$ 0.50	0.260 $\pm$ 0.098	0.0300 $\pm$ 0.0131
RMI-2004	1.23 $\pm$ 0.13	3.86 $\pm$ 0.92	4.51 $\pm$ 0.99	0.326 $\pm$ 0.155
Nle- γ -MSH	1.44 $\pm$ 0.26	1.26 $\pm$ 0.10	77.5 $\pm$ 37.7	11.0 $\pm$ 3.92
SHU9119	0.879 $\pm$ 0.170		0.238 $\pm$ 0.060	
RMI-2005	4.56 $\pm$ 1.30		0.485 $\pm$ 0.169	

Analogues of MTII, Lactam Derivatives of α -Melanotropin, Modified at the N-Terminus, and Their Selectivity at Human Melanocortin Receptors 3, 4, and 5

Maria A. Bednarek,^{*,1} Tanya Macneil,[†] Rubana N. Kalyani,[†] Rui Tang,[†] Lex H. T. Van der Ploeg,[†] and David H. Weinberg[†]

^{*}Department of Medicinal Chemistry and [†]Department of Obesity Research, Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey 07065

Received June 15, 1999

In search for selective agonists at human melanocortin-4 receptor, proline-substituted analogs of MTII, a potent nonselective agonist at melanocortin receptors, were prepared by solid-phase syntheses and evaluated for their ability to bind and activate human MC-3, MC-4, and MC-5 receptors. Replacement of Nle⁴ with Pro resulted in [Pro⁴]MTII with affinity to and agonist potency at hMC-4R similar to MTII, but with about 400-fold lower potency at hMC-5R and about 20-fold lower potency at hMC-3R. The substantial increase in selectivity of [Pro⁴]MTII with respect to hMC-5R prompted us to investigate additional analogs of MTII with modified N-termini. The Ac-Nle⁴ segment, not encompassed in the lactam ring, was substituted with flexible, hydrophobic, or hydrophilic substituents, and also, with residues resembling proline. The similar agonist potency of these peptides to that of MTII at hMC-4R but significantly lower activity of these compounds at hMC-5R demonstrated that the N-terminal fragment of MTII has virtually no effect on the binding affinity and activation at hMC-4R, but it is essential for full potency at hMC-5R. © 1999 Academic Press

Key Words: melanotropin; melanocortin receptor; proline-scan; binding affinity; cAMP accumulation assay.

The melanocortin peptides or melanotropins, α -MSH, β -MSH, γ -MSH and ACTH, act through the receptors expressed in the central nervous system and in various peripheral tissues (1–3). Five subtypes of the human receptor, hMC1-5R, mediating the effects of melanotropins have been identified (4–7). The receptors belong to the family of G protein-coupled receptors; their activation leads to elevation of cAMP. Although the physiological role of the individual receptors is not

yet well understood, several previously known functions of melanotropins have already been associated with one of the receptors. For instance, the MC-1 receptor, with high affinity for α -MSH, is believed to play a role in pigmentation and inflammation (1–3). The MC-2 receptor, with high affinity for ACTH but not for other melanotropins, is implicated in regulation of steroid production in the adrenal glands (1, 6). The physiological role of the MC-3 receptor, found in the brain, the placenta, the gut and in the heart, is less well defined (8). Rapidly growing evidence suggests that the human MC-4 receptor, widely distributed in the brain, is involved in regulation of the energy balance and body weight. Thus, compounds active at the MC-4 receptor might be useful in the treatment of eating disorders (9–11). The MC-5 receptor, expressed in the brain and in peripheral tissues, is similarly not well characterized (12). For a better understanding and differentiation of the physiological functions of the melanocortin receptors expressed in the brain, hMC3-5R, new and receptor-subtype selective agonists and antagonists are needed, because the known natural ligands, melanotropins, have similar activation and binding affinities at the human MC-3, MC-4 and MC-5 receptors.

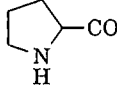
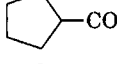
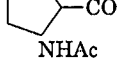
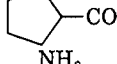
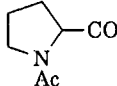
Extensive structure-activity studies on melanotropins, in particular on α -MSH, led to a small cyclic peptide, MTII, Ac-Nle⁴-cyclo(5 β → 10 ϵ)(Asp⁵-His⁶-D-Phe⁷-Arg⁸-Trp⁹-Lys¹⁰)-amide² (13). The MTII compound is a potent but not selective agonist at the human MC3, MC4 and MC5 receptors (13). Encompassed by the lactam ring of MTII, the 6-9 fragment of α -MSH, His⁶-Phe⁷-Arg⁸-Trp⁹, is regarded as an "active site" essential to interaction of melanotropins with the receptors (1, 14). Our structure-function studies on MTII (15) identified the side chains of amino acids critical for

¹ To whom correspondence should be addressed at Merck Research Laboratories, R50G-141, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065. Fax: (732) 594-6449. E-mail: maria_bednarek@merck.com.

² Throughout this report, the numbering of the amino acid residues in α -MSH has been retained for all cyclic peptides.



TABLE 2
 Analogs of MT-II Modified at the N-Termini [X-cyclo(5 β $\rightarrow$ 10e)(Asp⁵-His⁶-D-Phe⁷-Arg⁸-Trp⁹-Lys¹⁰)-amide]

No.	X	Binding assay, IC ₅₀ (nM)*			cAMP assay, EC ₅₀ (nM)**		
		hMC-3R	hMC-4R	hMC-5R	hMC-3R	hMC-4R	hMC-5R
MTII	Ac-L-Nle	1.6 $\pm$ 0.09	0.07 $\pm$ 0.02	0.89 $\pm$ 0.01	1.2 $\pm$ 0.07	0.17 $\pm$ 0.01	2.3 $\pm$ 0.29
6	H	218 $\pm$ 54	10 $\pm$ 5.1	1900 $\pm$ 321	169 $\pm$ 36	2.1 $\pm$ 0.2	3367 $\pm$ 857
7	Ac	40 $\pm$ 6.4	3 $\pm$ 1.2	646 $\pm$ 99	21 $\pm$ 3	0.83 $\pm$ 0.03	703 $\pm$ 239
8	L-Nle	0.8 $\pm$ 0.2	0.1 $\pm$ 0.06	1.3 $\pm$ 0.18	0.4 $\pm$ 0.1	0.23 $\pm$ 0.03	5.37 $\pm$ 1.7
9	L-NMe-Nle	1.2 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.2	0.19 $\pm$ 0.02	1.3 $\pm$ 0.3
10	L-Ala	30 $\pm$ 7	1.2 $\pm$ 0.25	367 $\pm$ 1.28	20 $\pm$ 2.7	1.23 $\pm$ 0.38	930 $\pm$ 378
11	Ac-L-Ala	30 $\pm$ 4	0.6 $\pm$ 0.22	321 $\pm$ 44	19 $\pm$ 5.4	0.83 $\pm$ 0.09	260 $\pm$ 46
12	NH ₂ (CH ₂) ₅ CO	22 $\pm$ 7.1	1.4 $\pm$ 0.25	300 $\pm$ 64	5 $\pm$ 0.58	0.22 $\pm$ 0.1	182 $\pm$ 46
13	Ac-NH(CH ₂) ₅ CO	12 $\pm$ 1.8	0.6 $\pm$ 0.21	274 $\pm$ 53	11 $\pm$ 1.2	0.43 $\pm$ 0.09	263 $\pm$ 48
14	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	2.3 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.05	2.6 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.15 $\pm$ 0.03	5.5 $\pm$ 0.4
15	CH ₃ OOC(CH ₂) ₃ CO	22 $\pm$ 7.1	1.4 $\pm$ 0.52	297 $\pm$ 64	10 $\pm$ 3.3	0.35 $\pm$ 0.13	156 $\pm$ 30
16	HOOC(CH ₂) ₃ CO	525 $\pm$ 67	14 $\pm$ 4.2	>5000	223 $\pm$ 15	3.1 $\pm$ 0.19	1700 $\pm$ 252
17	Ac-L-Glu	2860 $\pm$ 345	57 $\pm$ 12	>5000	429 $\pm$ 104	6.1 $\pm$ 1.9	1647 $\pm$ 259
18	Ac-L-Lys	26 $\pm$ 3.8	2.9 $\pm$ 1.1	154 $\pm$ 33	9.1 $\pm$ 1	0.3 $\pm$ 0.1	139 $\pm$ 25
19	 (L-Pro)	13 $\pm$ 1.2	0.3 $\pm$ 0.06	120 $\pm$ 50	32 $\pm$ 14	1 $\pm$ 0.17	370 $\pm$ 62
20		5.9 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.08	41 $\pm$ 31	1.8 $\pm$ 0.46	0.17 $\pm$ 0.04	40 $\pm$ 4.7
21*	 NHAc	12 $\pm$ 3.8	0.6 $\pm$ 0.32	86 $\pm$ 8.9	5 $\pm$ 1.6	0.12 $\pm$ 0.03	64 $\pm$ 10
22**	 NH ₂	52 $\pm$ 3 4.9 $\pm$ 1.4	2.5 $\pm$ 1.3 0.06 $\pm$ 0.02	337 $\pm$ 95 50 $\pm$ 25	42 $\pm$ 10 1.7 $\pm$ 0.21	1.3 $\pm$ 0.28 0.09 $\pm$ 0.003	433 $\pm$ 18 42 $\pm$ 8
1	 (Ac-L-Pro)	23 $\pm$ 6.2	0.4 $\pm$ 0.04	670 $\pm$ 233	17 $\pm$ 2.1	0.7 $\pm$ 0.15	294 $\pm$ 168

*** As for Table 1.

* Tested as a mixture of two *cis* compounds.

** Two *cis* isomers tested separately.

We anticipated, therefore, that incorporation of conformationally constrained proline into the lactam ring might stabilize bioactive conformations and might improve selectivity of MTII at the melanocortin receptors.

Proline analogs of MTII listed in Table 1 were prepared as described in reference 15, and were tested for their binding to human MC-3, MC-4 and MC-5 receptors in competitive binding assays, and for their signal transduction efficacies in cells expressing these receptors, see Materials and Methods, and Table 1. Substitution of Phe⁷ or Trp⁹ with proline resulted in inactive compounds even at micromolar concentrations, confirming our previous observations (15) that the aromatic side chains at positions 7 (Phe) and 9 (Trp) are necessary for interaction of MTII with the mentioned receptors.

Replacement of Arg⁸ with proline also resulted in a compound devoid of agonist activity at the human MC-4 receptor (at micromolar peptide concentrations).

From the Ala-scan of MTII, we had already learned that omission of arginine side chain at position 8 results in a 100- to 2000-fold reduction of activation and binding affinities at the human MC-3, MC-4 and MC-5 receptors (15). However, the analog of MTII with Pro instead of Arg⁸ exhibited an even larger decrease in agonist potency. This suggests that the steric constraints introduced by proline at position 8 severely disturbed the conformation(s) required for recognition by the human MC-4 receptor.

Substitution of His at position 6 with proline led to compound 2, with the agonist potency at the human MC-4 receptor similar to that of MTII (see Materials and Methods, not a fully effective agonist at hMC-3R). This corroborated our earlier observations that the imidazole group of histidine is not essential for the binding of MTII with hMC-4R (15, 17). Moreover, the restriction of conformational freedom at position of histidine did not affect interactions of MTII with hMC-4R.