

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03069213 00000001

Folios: 2

Fecha (AMD): 2004-06-17 09:42:14

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref: Expediente No. 03.069.213

Solicitud de patente de invención titulada:

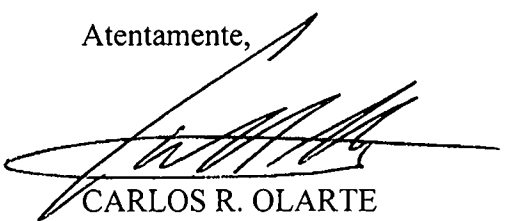
"DERIVADOS DE GLUTARAMIDA SUSTITUIDA CON N-FENPROPILCICLOPENTILO COMO INHIBIDORES DE NEP PARA FSAD."

Solicitante: PFIZER INC.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTICULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 535

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$177.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 37323 del año 2003.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$177.000 pesos

FTT/P2003/000112 040616

242 2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03069213 00000001

Folios: 2

Fecha (AMD): 2004-06-17 09:42:14

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 46,374
FECHA : JUNIO 9 DE 2004

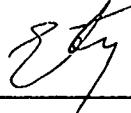
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LUZ MARINA BULLA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27514619	09/06/2004	6,461,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	177,000.00
TOTAL :			\$ 177,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Page 1 of 1

243

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 69213

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

- PCT, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 535,

DE FECHA 30 DE DICIEMBRE DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 26 DE MARZO DE 2004.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☒ ☐



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
[Sign In] [Register]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Book

Search PubMed

for

Go Clear

244

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus

Show 20

Sort By

Send to

All: 1 Review: 0

☐ 1: J Androl. 1997 Sep-Oct;18(5):513-21.

☐ Click here to read

Links

Comparison of responses to adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide in the feline erection model.

Champion HC, Wang R, Santiago JA, Murphy WA, Coy DH, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ.

Department of Urology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana 70112, USA.

The purpose of the present study was to investigate the effects of intracavernosal injections of adrenomedullin (ADM) and calcitonin gene-related peptide (CGRP), two structurally similar peptides, on penile erection in the anesthetized cat. Erectile responses to ADM and CGRP were compared with responses to a standard drug combination (1.65 mg papaverine, 25 microg phentolamine, and 0.5 microg prostaglandin E1 [PGE1]). Intracavernosal injections of ADM (0.1-3 nmol) and CGRP (0.01-0.3 nmol) induced erection in a dose-dependent manner. The maximal increase in intracavernosal pressure in response to ADM was a 75% increase, while the maximal response to CGRP was comparable to that induced by the reference combination, and the maximal increase in penile length was comparable with ADM, CGRP, and the standard drug combination. The duration of the maximal pressure increase and the total duration of the response to ADM and CGRP were more abbreviated than with the control combination, and systemic blood pressure was reduced significantly after administration of CGRP, the control combination, and the higher doses of ADM. The nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME, and the K+(ATP)-channel antagonist, glibenclamide, had no effect on the erectile response to CGRP or ADM. The CGRP receptor antagonist CGRP(8-37) attenuated the erectile response to CGRP but not to ADM. These data suggest that the erectile responses to ADM and CGRP are not mediated by nitric oxide release or the opening of K+(ATP) channels, two mechanisms reported to be involved in penile erection, and that CGRP and ADM induce penile erection by activating different receptors.

PMID: 9349749 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Links

Adrenomedullin induces penile erection in the cat. [Eur J Pharmacol. 1997]

The influence of castration on pharmacologically induced penile erection in the cat. [J Androl. 1998]

Adrenomedullin-(22-52) antagonizes vasodilator responses to CGRP but not adrenomedullin in the cat. [Am J Physiol. 1997]

Pulmonary vasodilator responses to adrenomedullin are reduced by NOS inhibitors in rats but not in cats. [Am J Physiol. 1996]

Nitric oxide-mediated erectile effects of galantide but not galantamine. [J Androl. 2000]

See all Related Articles...

Display AbstractPlus

Show 20

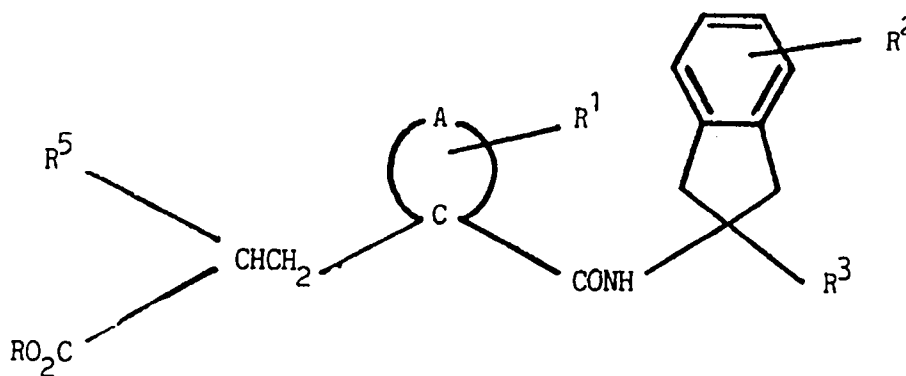
Sort By

Send to

01
245

(51) International Patent Classification ⁵ : C07C 237/24, A61K 31/16 C07C 233/63, 233/60, 235/40 C07C 311/06, A61K 31/18	A1	(11) International Publication Number: WO 91/10644 (43) International Publication Date: 25 July 1991 (25.07.91)
(21) International Application Number: PCT/EP90/02156 (22) International Filing Date: 11 December 1990 (11.12.90) (30) Priority data: 9000725.3 12 January 1990 (12.01.90) GB (71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). (71) Applicant (for all designated States except GB US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : DANILEWICZ, John, Christopher [GB/GB]; BROWN, David [GB/GB]; KEITH, James [GB/GB]; BARNISH, Ian, Thompson [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).		(74) Agents: MOORE, James, William et al.; Pfizer Limited, Patents Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (81) Designated States: AT (European patent), BE (European patent), CA, CH (European patent), DE (European pa- tent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GB (European patent), GR (Eu- ropean patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent), US. Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>

(54) Title: CYCLOALKYL-SUBSTITUTED GLUTARAMIDE DIURETIC AGENTS



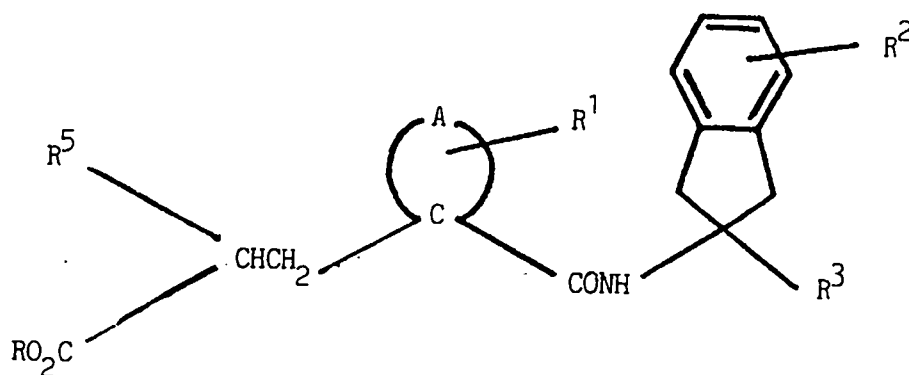
(I)

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein A completes a 4 to 7 membered carbocyclic ring which may be saturated or mono-unsaturated and which may optionally be fused to a further saturated or unsaturated 5 or 6 membered carbocyclic ring; R is H, C₁-C₆ alkyl, benzyl or an alternative biolabile ester-forming group; R¹ is H or C₁-C₄ alkyl; R² is H, OH, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo or CF₃; R³ is CH₂OH or CO₂R⁴ where R⁴ is as defined for R; and R⁵ is defined to include a range of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and substituted alkyl groups including in particular methoxyethyl, S-lysylamino-methyl, N²-acetyl-S-lysylaminomethyl and N²-methanesulphonyl-S-lysyl-aminomethyl, are atriopetidase inhibitors of utility in the treatment of hypertension, heart failure, renal insufficiency and other disorders

CLAIMS

1. A compound having the formula:-



(I)

wherein A completes a 4 to 7 membered carbocyclic ring which may be saturated or mono-unsaturated and which may optionally be fused to a further saturated or unsaturated 5 or 6 membered carbocyclic ring ;

R is H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, benzyl or an alternative biolabile ester-forming group;

R^1 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

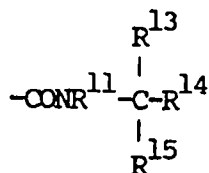
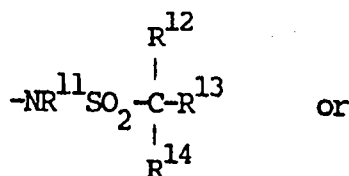
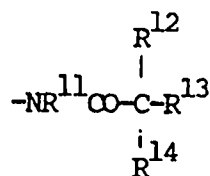
R^2 is H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, halo or CF_3 ;

R^3 is CH_2OH or CO_2R^4 wherein R^4 is as previously defined for R;

and R^5 is $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl, or $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkenyl,

or R^5 is $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl substituted by halo, hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkenyl, aryl, aryloxy, heterocyclyl, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ or $\text{R}^6\text{R}^7\text{N}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$;

or R^5 is C_1-C_6 alkyl substituted by a group of the formula:



wherein R^6 and R^7 are each independently H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, C_2-C_6 alkoxyalkyl, or heterocyclyl; or the two groups R^6 and R^7 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl or N-(C_1-C_4)alkyl-piperazinyl group;

R^8 is H or C_1-C_4 alkyl;

R^9 is C_1-C_4 alkyl, CF_3 , aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, aryl(C_1-C_4)alkoxy, heterocyclyl, C_1-C_4 alkoxy or NR^6R^7 wherein R^6 and R^7 are as previously defined;

R^{10} is C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

R^{11} is H, C_1-C_6 alkyl, aryl or C_3-C_7 cycloalkyl;

R^{12} is $R^{11}CONR^{11}-$, $R^{11}SO_2NR^{11}-$, $R^{16}R^{17}N-(CH_2)_p-$, or $R^{11}O-$, wherein each R^{11} is as previously defined above;

R^{13} and R^{14} are each independently H or C_1-C_6 alkyl; or

R^{13} is H and R^{14} is C_1-C_6 alkyl which is substituted by OH, C_1-C_4 alkoxy, SH, SCH_3 , NH_2 , aryl(C_1-C_6)alkyl-, $OCONH-$, NH_2CO- , CO_2H , guanidino, aryl, or heterocyclyl; or the two groups R^{13} and R^{14} are joined together to form, with the carbon atom to which they are attached, a 5 or 6 membered carbocyclic ring which may be saturated or mono-unsaturated and which may optionally be substituted by C_1-C_4 alkyl or fused to a further 5 or 6 membered saturated or unsaturated carbocyclic ring;

or R^{13} is H, and R^{12} and R^{14} are linked to form a 2-(N-COR¹¹-4-aminopyrrolidiny1) group;

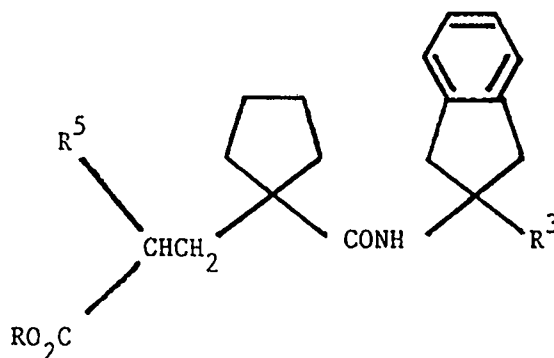
R^{15} is $R^{16}R^{17}NCO-$, $R^{11}OCO-$, $R^{11}OCH_2-$ or heterocyclyl, wherein R^{11} is as previously defined above;

R^{16} and R^{17} are each independently H or C_1-C_6 alkyl;

and p is 0 or an integer of from 1 to 6;

and pharmaceutically acceptable salts thereof and bioprecursors therefor.

2. A compound according to claim 1 wherein A is $(CH_2)_4$ and R^1 and R^2 are H having the formula



(II)

wherein R, R³ and R⁵ are as previously defined for formula (I).

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R is H, R³ is CO₂R⁴ and R⁴ is H.

4. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R³ is CO₂R⁴ and one or both of R and R⁴ is a biolabile ester-forming group and said group is ethyl, benzyl, 1-(2,2-diethylbutyryloxy)-ethyl, 2-ethylpropionyloxymethyl, 1-(2-ethylpropionyloxy)ethyl, 1-(2,4-dimethylbenzoyloxy)ethyl, 1-(benzoyloxy)benzyl, 1-(benzoyloxy)ethyl, 2-methyl-1-propionyloxypropyl, 2,4,6-trimethyl-benzoyloxymethyl, 1-(2,4,6-trimethyl-benzyloxy)ethyl, pivaloyloxymethyl, phenethyl, phenpropyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1- or 2-naphthyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-t-butyl-phenyl, 5-(4-methyl-1,3-dioxolenyl-2-onyl)-methyl or 5-indanyl.

5. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein R⁵ is methylene substituted by a group of the formula -NHCOCR¹²R¹³R¹⁴, and R¹² is NH₂, R¹¹CONH- or R¹¹SO₂NH-, R¹³ is H and R¹⁴ is -(CH₂)₄NH₂.

6. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein R⁵ is C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl substituted by C₁-C₆ alkoxy or C₁-C₆ alkyl substituted by phenyl.

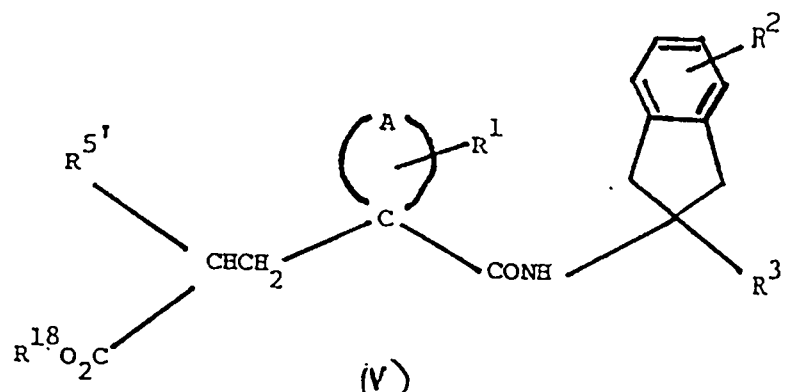
7. A compound according to claim 1 wherein said compound is:-

2-(1-[2(S)-carboxy-3-(S-lysylamino)propyl]cyclopentyl-carbonylamino)-2,3-dihydroindene-2-carboxylic acid,

2-(1-[2(S)-carboxy-3-(N²-methanesulphonyl-S-lysylamino)-propyl]cyclopentylcarbonylamino)-2,3-dihydroindene-2-carboxylic acid, or

2-(1-[2(S)-carboxy-3-(N²-methanesulphonyl-S-lysylamino)-propyl]cyclopentylcarbonylamino)-2-hydroxymethyl-2,3-dihydroindene; or a biolabile ester derivatives thereof.

8. A process for preparing a compound of the formula (I) as claimed in claim 1 which comprises subjecting a compound of the formula-:

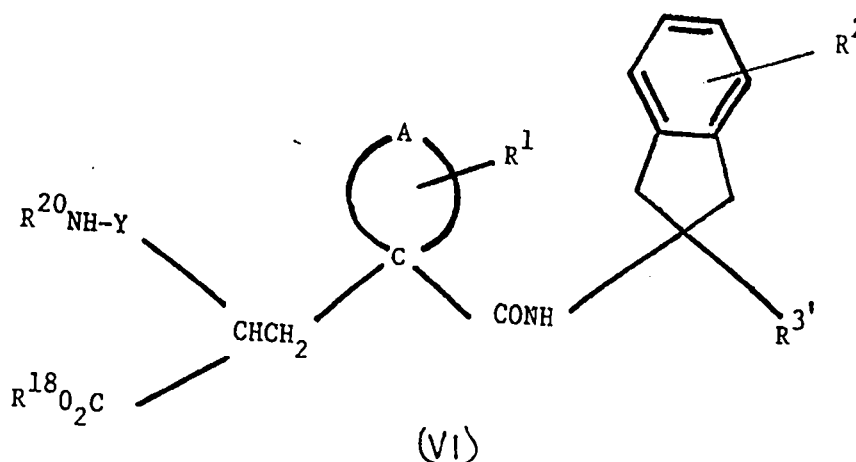


wherein A, R¹ and R² are as previously defined, R^{5'} is as defined for R⁵ with any reactive group therein protected if necessary, R¹⁸ is as defined for R excluding H, or is a conventional carboxylic acid protecting group, and R^{3'} is either CH₂OH or CO₂R¹⁹ wherein R¹⁹ is as previously defined for R⁴ excluding H or is a conventional carboxylic acid protecting group;

to a hydrolysis and/or hydrogenation and/or other deprotection reaction to remove any protective group present in R^{5'} and to remove one or both of R¹⁸ and R¹⁹, if present, to yield the corresponding dicarboxylic acid of formula (I) wherein R and R⁴ are both H, or to yield the corresponding mono-ester product

wherein one of R and R^4 is H and the other is a biolabile ester-forming group; or in the case where $R^{3'}$ is CH_2OH , to yield the mono-carboxylic acid where R is H; and optionally forming a pharmaceutically acceptable salt of the product.

9. A process for preparing a compound of the formula (I) wherein R^5 is $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl substituted by $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{COCR}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ or $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ which comprises acylating or sulphonating a compound of the formula:



wherein R^{20} is as defined for R^8 or R^{11} , R^{18} and $R^{3'}$ are as previously defined and Y is a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl group; by reaction with an acid of the formula $\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^{10}\text{SO}_3\text{H}$, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{CO}_2\text{H}$, or $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{CSO}_3\text{H}$, or an activated derivative thereof, followed by deprotection if required and hydrogenation or hydrolysis of the mono- or diester product to yield the carboxylic acid of formula (I) wherein R is H and R^3 is CH_2OH or CO_2H , and optionally forming a pharmaceutically acceptable salt of the product.

10. A process as claimed in claim 8 or claim 9 wherein R^{18} and

R^{19} are independently selected from t-butyl, ethyl and benzyl and said groups are removed by treatment with trifluoroacetic acid, aqueous alkali or catalytic hydrogenation respectively, to yield the compound of formula (I) wherein R and R^4 (if present) are both H.

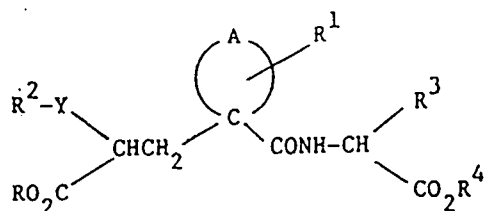
11. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or (II) as claimed in any one of claims 1 to 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or bioprecursor therefor, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

12. A compound of the formula (I) or (II) as claimed in any of claims 1 to 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or bioprecursor therefor, for use in medicine, particularly for the treatment of hypertension, heart failure or renal insufficiency.

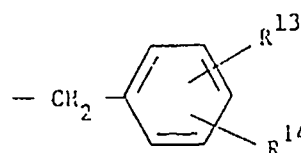

D₂
253

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

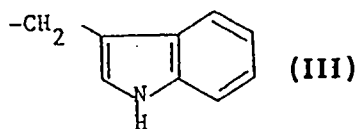
(51) International Patent Classification ⁵: C07C 237/24, A61K 31/16 C07C 271/22, 323/60, 235/40 C07D 309/12, 211/46 C07C 247/12, C07D 295/145 C07C 237/00, 235/00, 233/00 C07C 311/00, 323/00 C07D 211/00, 295/00	A1	(11) International Publication Number: WO 91/13054 (43) International Publication Date: 5 September 1991 (05.09.91)
(21) International Application Number: PCT/EP91/00296 (22) International Filing Date: 14 February 1991 (14.02.91) (30) Priority data: 9004260.7 26 February 1990 (26.02.90) GB (71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ (GB). (71) Applicant (for all designated States except GB US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DANILEWICZ, John, Christopher [GB/GB]; JAMES, Keith [GB/GB]; COL- LIS, Alan, John [GB/GB]; BROWN, David [GB/GB]; Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (74) Agents: MOORE, James, William et al.; Pfizer Limited, Patents Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (81) Designated States: AT (European patent), BE (European patent), CA, CH (European patent), DE (European pa- tent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GB (European patent), GR (Eu- ropean patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent), US. Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the</i> <i>claims and to be republished in the event of the receipt of</i> <i>amendments.</i>	

(54) Title: CYCLOALKYL-SUBSTITUTED GLUTARAMIDE ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

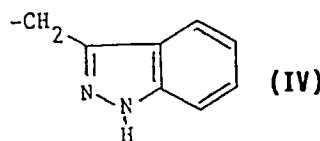
(I)



(II)



(III)



(IV)

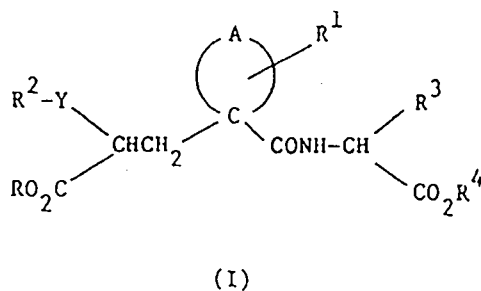
(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein A completes a 5 or 6 membered carbocyclic ring which may be saturated or monounsaturated; Y is an alkylene group of from 1 to 9 carbon atoms; R¹ is H or (C₁-C₄)alkyl; R and R⁴ are H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or an alternative biolabile ester-forming group; R² is defined to include a range of substituent groups including (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₆)alkoxy and various substituted-alkyl, amino, substituted amino, aryl and heterocyclyl substituents linked directly or by O, S(O)_n, NR⁶, CO or CONR⁶ wherein R⁶ is H, (C₁-C₄)alkyl or aryl(C₁-C₄)alkyl and n is 0, 1 or 2; R³ is a group of formula (II), wherein R¹³ is H, halo, 4-OH, 4-(C₁-C₆ alkoxy), 4-(C₃-C₇ cycloalkoxy), 4-(C₂-C₆ alkenyloxy), 4-[(C₁-C₆ alkoxy)carbonyloxy], 4-[(C₃-C₇ cycloalkyloxy)carbonyloxy], or 3-(C₁-C₄ alkyl)SO₂NH-; and R¹⁴ is H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₂-C₆)alkanoyl or halo; or R³ is a group of formulae (III) or (IV), wherein said groups may optionally be substituted in the fused benzene ring by (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, OH, halo or CF₃; or are atriopetidase inhibitors or utility in the treatment of hypertension and heart failure.

61

CLAIMS

1. A compound having the formula-:



wherein:

A completes a 5 or 6 membered carbocyclic ring which may be saturated or monounsaturated;

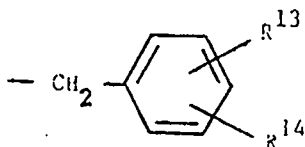
Y is an alkylene group of from 1 to 9 carbon atoms which may be straight or branched chain;

R^1 is H or (C_1-C_4) alkyl;

R and R^4 are each independently H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, or an alternative biolabile ester-forming group;

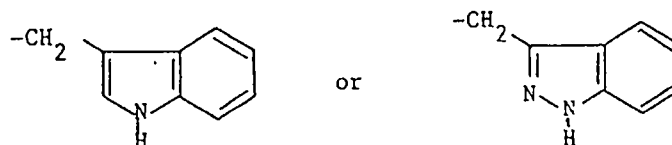
R^2 is hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy (C_2-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S $(O)_n$ -, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl-S $(O)_n$ -(C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_6) alkenyloxy, N_3 , $(R^5)_2N$, $(R^5)_2N$ -(C_1-C_6)alkoxy, $(R^5)_2N$ -(C_2-C_6)alkenyloxy, heterocyclyl-Z-, heterocyclyl(C_1-C_4)alkyl-Z-, aryl-Z- or aryl(C_1-C_4)alkyl-Z, wherein Z is O, S $(O)_n$ or NR⁶ and R⁶ is H, (C_1-C_4) alkyl or aryl(C_1-C_4)alkyl; or R^2 is a group of the formula R^7R^8CH - in which case Y may also be a direct link and wherein R⁷ is $(R^5)_2N(C_1-C_4)$ alkyl, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_4) alkylaminomethyl, heterocyclyl(C_1-C_4)alkyl or aryl and R⁸ is (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_6) alkoxy, hydroxy (C_2-C_6) alkoxy or hydroxy (C_1-C_6) alkyl; or R^2 is a group of the formula R^9CO - wherein R⁹ is a 1-piperidine or 1-piperazine group, either of which may optionally be substituted by OH, =O, (C_1-C_4) alkyl or N(R⁵)₂; or R^2 is a group of the formula $R^{10}CONR^6$ - wherein R⁶ is as previously defined, and R¹⁰ is $(R^6)_2N$, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_4) alkyl, $R^{11}R^{12}CH$ -, or substituted phenyl wherein the substituent is $(R^5)_2N$ -(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4) alkyl-S $(O)_n$ - or (C_1-C_4) alkyl-S $(O)_n$ -(C_1-C_4)alkyl;

R^3 is a group of the formula:



63

wherein R^{13} is H, halo, 4-OH, 4-(C_1-C_6 alkoxy), 4-(C_3-C_7 cycloalkoxy), 4-(C_2-C_6 alkenyloxy), 4-[(C_1-C_6 alkoxy)carbonyloxy], 4-[(C_3-C_7 cycloalkoxy)carbonyloxy], or 3-(C_1-C_4 alkyl)SO₂NH-; and R^{14} is H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_2-C_6) alkanoyl or halo; or R^3 is a group of the formula:



wherein said groups may optionally be substituted in the fused benzene ring by (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, OH, halo or CF₃;

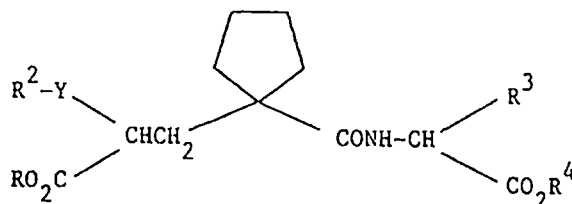
each R^5 is H, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl or the two groups R^5 are taken together to form, with the nitrogen to which they are attached, a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl or N-(C_1-C_4)alkyl-piperazinyl group;

R^{11} is (C_1-C_4)alkyl-S(=O)_nNH- or (C_1-C_4)alkanoylamino and R^{12} is (C_1-C_4)alkyl-S(=O)_n(C_1-C_4)alkyl or morpholinomethyl or R^{11} and R^{12} are both morpholinomethyl or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl;

n is 0, 1 or 2

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or bioprecursor therefor.

2. A compound according to claim 1 wherein A is $(CH_2)_4$ and R^1 is H having the formula:



(II)

wherein R, R^2 , R^3 and R^4 are as previously defined for formula (I).

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein R and R^4 are both H.
4. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 wherein one or both of R and R^4 is a biolabile ester-forming group and said group is ethyl, indanyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, cyclohexyl, benzyl, phenethyl, phenpropyl, acetonyl, glyceryl, pivaloyloxymethyl, 5-(4-methyl-1,3-dioxolene-2-onyl)methyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylcarboxyethyl, cyclohexylacetoxyethyl, propionyloxyisobutyl, hexanoyloxyethyl, pentanoyloxyethyl, acetoxyethyl, acetoxybenzyl, pentanoyloxybenzyl, cyclohexyloxy-carbonyloxyethyl, butyloxycarbonyloxyethyl, isobutyloxycarbonyl-ethyl or ethoxycarbonyloxyethyl.
5. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein R^3 is 4-hydroxybenzyl and the carbon atom to which it is attached is of (S) stereochemistry, or R^3 is 4-methoxybenzyl.

6. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein the substituent R^2Y is $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, $H_2N(C_4-C_9)alkyl$, or $R^{10}CONHCH_2-$ wherein R^{10} is substituted phenyl and said substituents are as previously defined in claim 1.

7. A compound according to claim 1 wherein said compound is:

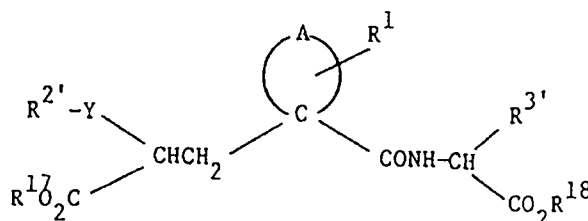
$N-[1-\{2(S)-carboxy-4-(2-methoxyethoxy)pentyl\}-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine$,

$N-[1-(2(S)-carboxy-4-ethoxy-butyl)-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine$,

$N-[1-(2(R,S)-carboxy-10-aminodecyl)-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine$ and

$N-[1-\{2(S)-carboxy-3-(4-aminomethylbenzamido)propyl\}-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine$.

8. A process for preparing a compound of the formula (I) as defined in claim 1 which comprises subjecting a compound of the formula:



(V)

wherein A, Y and R^1 are as previously defined, $R^{2'}$ and $R^{3'}$ are as defined for R^2 and R^3 with any reactive groups therein protected if necessary and R^{17} and R^{18} are as defined for R and R^4 excluding H, or they are conventional carboxylic acid protecting groups; to a hydrolysis and/or hydrogenation and/or other deprotection reaction to remove any protecting group present in $R^{2'}$ or $R^{3'}$, and

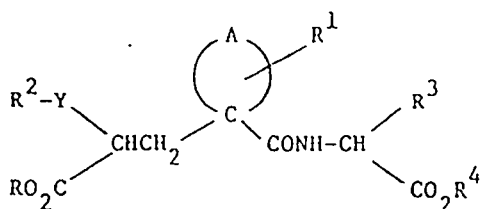
66

either to remove both of R^{17} and R^{18} to yield the corresponding dicarboxylic acid wherein R and R^4 are both H or to remove one of R^{17} and R^{18} to yield the corresponding mono-ester product wherein one of R and R^4 is H and the other is a biolabile ester-forming group; and optionally forming a pharmaceutically acceptable salt of the product;

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or (II) as claimed in any of claims 1 to 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or bioprecursor therefor, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
10. A compound of the formula (I) or (II) as claimed in any of claims 1 to 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or bioprecursor therefor, for use in medicine, particularly for the treatment of hypertension, heart failure, renal insufficiency, angina, premenstrual syndrome, cyclical oedema, Menieres disease, hyperaldosteroneism (primary and secondary) hypercalciuria, glaucoma, asthma, inflammation, pain, epilepsy, affective disorders, dementia and geriatric confusion, obesity and gastrointestinal disorders (especially diarrhoea and irritable bowel syndrome), the modulation of gastric acid secretion or the treatment of hyperreninaemia.

PROCESS CLAIMS

1. A process for preparing a compound having the formula-:



(I)

wherein:

A completes a 5 or 6 membered carbocyclic ring which may be saturated or monounsaturated;

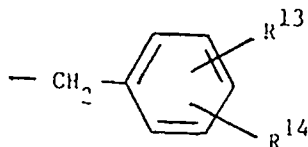
Y is an alkylene group of from 1 to 9 carbon atoms which may be straight or branched chain;

R^1 is H or $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl;

R and R^4 are each independently H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, benzyl, or an alternative biolabile ester-forming group;

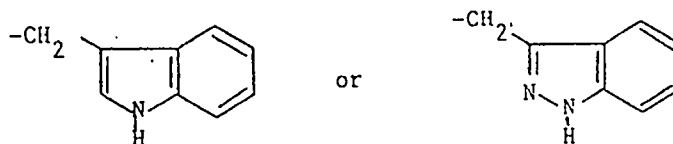
R^2 is hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy (C_2-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl- $S(O)_n$ -, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl- $S(O)_n$ -(C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_6) alkenyloxy, N_3 , $(R^5)_2N$, $(R^5)_2N$ -(C_1-C_6)alkoxy, $(R^5)_2N$ -(C_2-C_6)alkenyloxy, heterocyclyl-Z-, heterocyclyl(C_1-C_4)alkyl-Z-, aryl-Z- or aryl(C_1-C_4)alkyl-Z, wherein Z is O, $S(O)_n$ or NR^6 and R^6 is H, (C_1-C_4) alkyl or aryl(C_1-C_4)alkyl; or R^2 is a group of the formula R^7R^8CH - in which case Y may also be a direct link and wherein R^7 is $(R^5)_2N(C_1-C_4)$ alkyl, (C_1-C_4) -alkoxy (C_2-C_4) alkylaminomethyl, heterocyclyl(C_1-C_4)alkyl or aryl and R^8 is (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_6) alkoxy, hydroxy (C_2-C_6) alkoxy or hydroxy (C_1-C_6) alkyl; or R^2 is a group of the formula R^9CO - wherein R^9 is a 1-piperidine or 1-piperazine group, either of which may optionally be substituted by OH, =O, (C_1-C_4) alkyl or $N(R^5)_2$; or R^2 is a group of the formula $R^{10}CONR^6$ - wherein R^6 is as previously defined, and R^{10} is $(R^6)_2N$, (C_1-C_4) alkoxy (C_2-C_4) alkyl, $R^{11}R^{12}CH$ -, or substituted phenyl wherein the substituent is $(R^5)_2N$ -(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4) alkyl- $S(O)_n$ - or (C_1-C_4) alkyl- $S(O)_n$ -(C_1-C_4)alkyl;

R^3 is a group of the formula:



69

wherein R^{13} is H, halo, 4-OH, 4-(C_1-C_6 alkoxy), 4-(C_3-C_7 cycloalkoxy), 4-(C_2-C_6 alkenyloxy), 4-[(C_1-C_6 alkoxy)carbonyloxy], 4-[(C_3-C_7 cycloalkoxy)carbonyloxy], or 3-(C_1-C_4 alkyl)SO₂NH-; and R^{14} is H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_2-C_6) alkanoyl or halo; or R^3 is a group of the formula:



wherein said groups may optionally be substituted in the fused benzene ring by (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, OH, halo or CF₃;

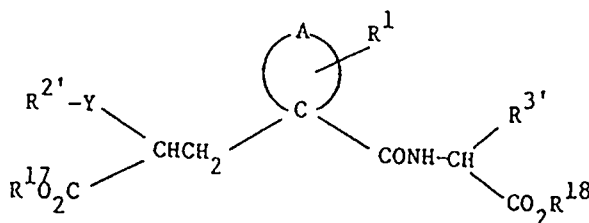
each R^5 is H, (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl or the two groups R^5 are taken together to form, with the nitrogen to which they are attached, a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl or N-(C_1-C_4)alkyl-piperazinyl group;

R^{11} is (C_1-C_4)alkyl-S(O)_nNH- or (C_1-C_4)alkanoylamino and R^{12} is (C_1-C_4)alkyl-S(O)_n(C_1-C_4)alkyl or morpholinomethyl or R^{11} and R^{12} are both morpholinomethyl or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl;

n is 0, 1 or 2

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or bioprecursor therefor; which comprises subjecting a compound of the formula:

70



(V)

wherein A, Y and R^1 are as previously defined, $\text{R}^{2'}$ and $\text{R}^{3'}$ are as defined for R^2 and R^3 with any reactive groups therein protected if necessary and R^{17} and R^{18} are as defined for R and R^4 excluding H, or they are conventional carboxylic acid protecting groups; to a hydrolysis and/or hydrogenation and/or other deprotection reaction to remove any protecting group present in $\text{R}^{2'}$ or $\text{R}^{3'}$, and either to remove both of R^{17} and R^{18} to yield the corresponding dicarboxylic acid wherein R and R^4 are both H or to remove one of R^{17} and R^{18} to yield the corresponding mono-ester product wherein one of R and R^4 is H and the other is a biolabile ester-forming group; and optionally a pharmaceutically acceptable salt of the product;

2. A process according to claim 1 wherein R^{17} is t-butyl and R^{18} is t-butyl and said groups are removed by treatment with anhydrous trifluoroacetic acid or hydrogen chloride to yield the corresponding dicarboxylic acid of formula (I) wherein R and R^4 are both H.

3. A process according to claim 1 wherein R^{17} is t-butyl and R^{18} is (C_1-C_6) alkyl and said groups are removed by treatment with anhydrous trifluoroacetic acid or hydrogen chloride followed by hydrolysis with aqueous alkali to yield the corresponding dicarboxylic acid of formula (I) when R and R^4 are both H.

4. A process according to claim 1 wherein R^3 is 4-hydroxybenzyl and the carbon atom to which it is attached is of (S) stereochemistry, or R^3 is 4-methoxybenzyl.
5. A process according to claim 1 wherein the substituent R^2Y is (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, $H_2N-(C_4-C_9)$ alkyl or $R^{10}CONHCH_2-$ wherein R^{10} is substituted phenyl and said substituents are as previously defined in claim 1.
6. A process as claimed in claim 1 wherein the compound of formula (I) produced is-:
- N-[1-{2(S)-carboxy-4-(2-methoxyethoxy)pentyl}-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine,
- N-[1-(2(S)-carboxy-4-ethoxybutyl)-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine,
- N-[1-(2(R,S)-carboxy-10-aminodecyl)-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine and
- N-[1-{2(S)-carboxy-3-(4-aminomethylbenzamido)propyl}-1-cyclopentanecarbonyl]-(S)-tyrosine.

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

2020
Bogotá, D.C., 21/09/2007

Abogado(a)
Carlos Reinaldo Olarte
Apoderado(a)
PFIZER INC.

ASUNTO	Radicación	03 69213
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	12591
	Folios	011

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 80 a 217
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 218 a 227
- 1.3. Dibujos: Folio: 228
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/IB02/00807
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 18/03/2002
Publicación Internacional: WO02/079143
Fecha Pub. Internacional: 10/10/2002
Fecha Inicio Fase Nacional: 28/10/2003
Solicitud Nacional: CO 03 69213
Fecha Sol. Nacional: 12/08/2003
- 1.4. Prioridad: Folios: GB0107750.2 de 28/03/2001
GB0113112.7 de 30/05/2001
GB0120152.4 de 17/08/2001

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados de glutaramida sustituida con N-fenpropilciclopentilo como inhibidores de NEP para FSAD

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 13: Se reivindica un compuesto de fórmula (I) y (Ia), una sal, solvato, polimorfo o profármaco del mismo.

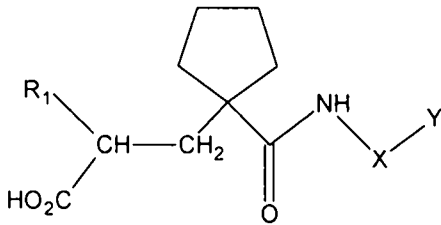


Ilustración 1. Fórmula (I)

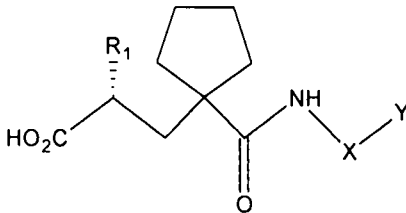


Ilustración 2. Fórmula (Ia)

Dentro de los que se encuentran:

- Ácido (2R)-2-{{1-({3-(4-metoxifenil)propil}amino)carbonil}ciclopentil}metil}-pentanóico
- Ácido 4-metoxi-2-{{1-({3-(4-metoxifenil)propil}amino)carbonil}ciclopentil}-metil}butanóico
- Ácido (2S)-2-{{1-({3-(4-clorofenil)propil}amino)carbonil}ciclopentil}metil}-4-metoxibutanóico

Reivindicaciones 14 a 20: Se reivindica el uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, una sal, solvato, polimorfo o profármaco para la fabricación de un medicamento. De igual manera se reivindica el compuesto en términos de su utilidad.

Reivindicaciones 21 y 22: Se reivindica el método para tratar o prevenir condiciones asociadas a la inhibición de endopeptidasas.

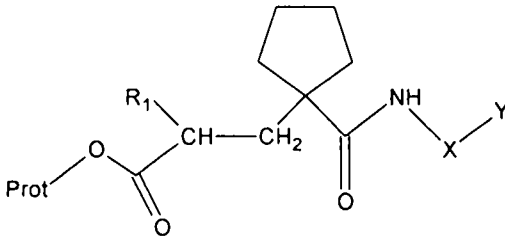
Reivindicación 23: Se reivindican composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos.

Reivindicación 24: Se reivindica una combinación de un compuesto de fórmula (I) con inhibidor PDE5, inhibidor NPY Y1, agonista de dopamina, agonista o modulador del receptor melanocortina, entre otros...

Reivindicación 25: Se reivindica un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), para dar un compuesto de fórmula (IV), posteriormente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) bajo condiciones de desprotección adecuadas para dar el compuesto de fórmula (I) y luego opcionalmente formar una sal.

Reivindicaciones 26 y 27: Se reivindica un procedimiento que comprende además la hidrogenación asimétrica de uno cualquiera de los compuestos de fórmula (XI), (XII) ó (XIII) para dar un compuesto de fórmula (IIa).

Reivindicación 28: Se reivindica un compuesto de fórmula (IV).



Sustento Descriptivo

La invención se refiere a inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) que presentan la estructura de fórmula (I) y se utilizan en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (FSD) y masculina porque son capaces de inhibir la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11 y pueden potenciar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos.

Los tratamientos convencionales se centran en aspectos psicológicos de la relación sexual y la terapia farmacológica empírica incluye tan sólo la administración de estrógenos de manera tópica o como terapia de sustitución hormonal, sin embargo estas opciones de tratamiento suelen ser insatisfactorias debido a la escasa eficacia o a los efectos secundarios inaceptables.

Los fármacos que se encuentran actualmente bajo experimentación constituyen terapias basadas en el tratamiento de la disfunción eréctil porque estimulan la circulación en los genitales masculinos y consisten en dos tipos de formulación, medicaciones orales o sublinguales de apomorfina, fentolamina, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 como sildenafil y prostaglandina PGE1 que se inyectan o administran transuretralmente en hombres y tópicamente en los genitales de las mujeres.

Los compuestos de la invención proporcionan un medio para recuperar una respuesta de excitación sexual normal a saber: un flujo de sangre genital incrementado que conduce a la congestión vaginal, clitoral y labial, esto dará como resultado una mayor lubricación vaginal a través de la transudación de plasma, una mayor elasticidad vaginal y una mayor sensibilidad genital, por lo tanto la presente invención proporciona un medio para recuperar o potenciar la respuesta de excitación normal (Ver folios 87 a 90).

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/195** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Conforme a la evaluación efectuada acerca de las ventajas técnicas planteadas por el interesado en el aparte descriptivo de su solicitud, esta Dependencia se permite señalar que tal como se presentan los ensayos biológicos no existe evidencia clara de resultados experimentales que permitan efectuar un análisis comparativo de las ventajas técnicas y diferencias señaladas en los folios 87 a 90 con respecto a las sustancias que constituyen el estado del arte en el tratamiento de las disfunciones sexuales femeninas y masculinas.

Si bien es cierto se afirma que los tratamientos previos al diseño y desarrollo de compuestos de fórmula (I) presentaban resultados insatisfactorios en cuanto a la eficacia y a los efectos secundarios que producían, en los folios correspondientes a los ensayos biológicos - 211 a 217 - se presenta sólo la evidencia de ensayos efectuados a los compuestos inventados mediante la cuantificación de los valores de IC50 - concentración inhibitoria mediana - frente a la enzima endopeptidasa neutra (EPN) y a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) obtenida de riñón canino o

humano, sin que se haga referencia alguna a los tratamientos convencionales con estrógenos o medicaciones orales o sublinguales de apomorfina, fentolamina, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 como sildenafil y prostaglandina PGE1 que como afirma el interesado corresponden a terapias diseñadas con antelación a la presentación de la solicitud y tratan la enfermedad mediante el aumento en la circulación sanguínea en los genitales masculinos.

Es de resaltar que la norma establece claramente en su artículo 28 y acerca la materia descrita que: ésta debe permitirle al examinador comprender el problema técnico y la solución aportada por el interesado, mediante la exposición de las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior. Esta condición implica que las ventajas técnicas señaladas por el interesado se deben fundamentar en una comparación explícita respecto de la tecnología anterior utilizada en el tratamiento de la disfunción sexual y sus componentes etiológicos, no obstante, de la lectura de los folios en comento no es posible descubrir dicha información y argumentación técnica que le permita al interesado entender la verdadera solución al problema causado por la disfunción sexual y el salto cualitativo en la regla técnica con respecto a los tratamientos convencionales.

- En el folio 215 de la descripción se señala la metodología seguida para la administración del compuesto del ejemplo 22 a solas y en combinación con un inhibidor PDE5 con el ánimo de determinar la respuesta eréctil masculina. La prueba permitió concluir que no hubo efectos importantes en la inhibición de NEP ni tampoco inhibición NEP/PDE5 concomitante sobre la presión basal/intracavernosa no estimulada, así las cosas, no resulta claro para esta Dependencia el efecto técnico que causa la administración del compuesto de dicho ejemplo y que forma parte de la invención si no evidencia resultados frente a la actividad inhibidora NEP atribuida.

En consecuencia, existe evidencia del incumplimiento del requisito de sustentación técnica suficiente, motivo por el cual esta Dependencia no encuentra evidentes las ventajas técnicas atribuidas a los compuestos reclamados.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

- Las cláusulas 1 a 11 definen los compuestos de la invención en términos que no permiten una interpretación inequívoca del alcance de la misma por cuanto al utilizar en su lenguaje términos técnicos como heterociclo o carbociclo, sin especificar el número y tipo de heteroátomos incorporados en el ciclo o el tamaño de los sistemas cíclicos, así como su complejidad funcional y estructural, en lo particular en lo atinente a los radicales R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, X, Y, está incumpliendo con el requisito de definición clara y concisa de la materia que se reclama.

De otro lado, todas las connotaciones que implica la incorporación de términos como heterociclil o carbociclil no se encuentran enteramente sustentadas en el capítulo descriptivo de la solicitud, en consecuencia, el interesado hace referencia a modalidades especulativas que no corresponden a la verdadera materia que fue objeto de estudio, diseño e investigación química.

En este punto vale la pena resaltar que las características esenciales, que hacen a una invención novedosa e inventiva con respecto al arte previo, deben definirse en la cláusula independiente de compuesto, contrario sensu la solicitud estaría incorporando materia – respecto de la definición de grupos y radicales – que no corresponde con el objeto de la invención divulgada en el aparte descriptivo y que

tiene como fundamento la interpretación del alcance de la invención y éste hecho se puede corroborar mediante la evaluación de las modalidades especiales de la invención en las cláusulas 12 y 13 que no incorporan radicales heterociclos tan diversos.

- La cláusula 20 define un compuesto en términos del su uso como medicamento, definición ésta que es incorrecta por cuanto un compuesto se debe definir en atención a sus características estructuras y a los elementos químicos y grupos funcionales que lo componen, por cuanto los objetos que hacen referencia al uso y que se caracterizan de la misma manera no encuentran protección a la luz de la normativa andina.
- La cláusula 24 define combinaciones farmacoterapéuticas que no encuentran sustento técnico en el aparte descriptivo de la solicitud por cuanto definen el producto de la asociación en términos de una mera combinación de categorías farmacológicas, definición ésta que no es clara y mucho menos concisa dado que no permite determinar el alcance de la invención. Tampoco se encuentra el sustento relativo a las ventajas técnicas que comporta la asociación farmacotécnica de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor PDE5, o un inhibidor NPY Y1, o un agonista de dopamina, o un agonista o modulador del receptor melanocortina, entre otros...
- Con relación a las cláusulas de procedimiento, resulta evidente que las condiciones físicas y químicas bajo las cuales se genera la transformación química de los reactivos no se establece a lo largo de la definición que efectúa el solicitante en las reivindicaciones 25, 26 y 27. De la misma forma se debe definir el intermediario sintético que se reclama en la cláusulas 28 en términos que permitan determinar el alcance de la mención efectuada por el interesado cuando señala que requiere un derecho de exclusividad sobre el compuesto de fórmula (I) en particular cuando éste evidencia un grupo protector del grupo carboxilo de la posición 1 del anillo, porque tal como se presenta la cláusula dicho grupo no se define en términos técnicos.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal d))

- Las reivindicaciones que corresponden al método de tratamiento farmacoterapéutico basado en la actividad de los compuestos que responden a la fórmula estructural (I) – cláusulas 21 y 22 - contemplan un objeto exceptuado legalmente de patentabilidad por la norma comunitaria andina, así las cosas se recomienda al interesado eliminar del alcance de su invención las cláusulas en comento.

5. Reivindicaciones relativas a un uso (artículos 14)

- Las cláusulas 14 a 19 referidas al uso de los compuestos no son objeto de protección al amparo de la norma comunitaria y de acuerdo con el artículo 14 de la Decisión 486, el cual establece claramente como objetos patentables los productos o procedimientos en cualquiera de los campos de la tecnología, resulta incuestionable que la utilización de un producto farmacéutico como se define en las cláusulas en comento no es susceptible de estudio y por ende de protección por patente de invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 28/03/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

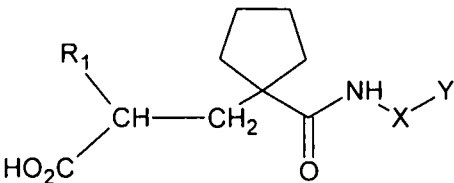
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9110644	"Cycloalkyl-substituted glutaramide diuretic agents"	25/07/1991
D2	WO9113054	"Cycloalkyl-substituted glutaramide antihypertensive agents"	05/09/1991

Anterioridades D1 y D2 en folios 245 a 264

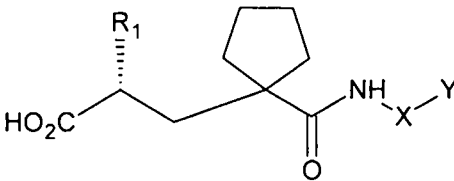
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

- El capítulo reivindicatorio, de los folios 218 a 227, cuenta con 14 cláusulas de compuestos y demanda protección para aquéllos que responden a la fórmula estructural (I):



A la fórmula estructural (Ia)

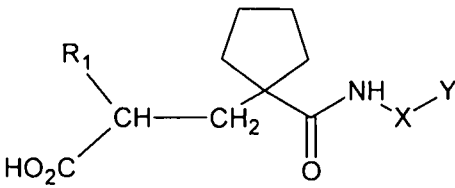
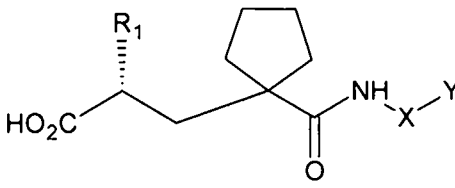
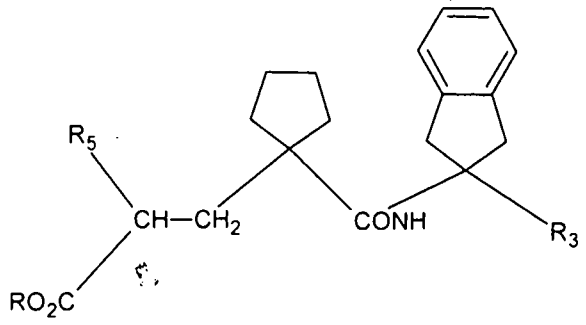
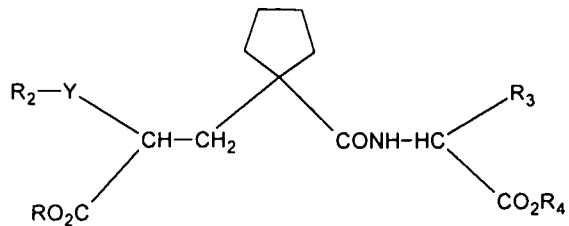
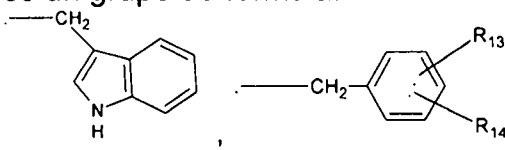


En particular se estipulan como modalidades de la invención las estructuras químicas:

Ácido (2R)-2-{{1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-pentanóico
Ácido 4-metoxi-2-{{1-({[3-(4-metoxifenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]-metil}butanóico
Ácido (2S)-2-{{1-({[3-(4-clorofenil)propil]amino}carbonil)ciclopentil]metil}-4-metoxibutanóico

Entre otras...

El estado del arte más próximo reporta dos documentos que se relacionan directamente con la materia reivindicada porque contemplan derivados de glutaramida que presentan las siguientes fórmulas estructurales:

Fórmulas (I) y (Ia)	Documento D1 - WO9110644 -
Reivindicaciones 1 a 13 y 20  Fórmula (I)  Fórmula (Ia) R₁: H, alcoxi C₁ – C₆, alquilo C₁ – C₆ que puede sustituirse con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de: halo, hidroxí, alcoxi C₁ – C₆, heterociclo, carbociclo, NR₂R₃ y R₂ y R₃ son carbociclo o heterociclo, entre otros. X: es un enlace -(CH₂)_n – o –(CH₂)_q-O –, n es 3, 4, 5, 6 ó 7 y q es 2, 3, 4, 5 ó 6, donde uno o más átomos de H se pueden reemplazar por heterociclo o carbociclo, entre otros y a su vez éstos pueden sustituirse por H, alquilo. Y: fenilo, piridilo, cada uno sustituido con uno o más grupos R₈.	 R₅: alquilo C₁ – C₆, alquenilo C₂-C₆, NR₆R₇ y R₆ y R₇ son alquilo, o junto al nitrógeno forman pirrolidinilo, piperidino, morfolino. R: H R₃: CH₂OH o CO₂R₄ R₄: H, alquilo C₁ – C₆ Documento D2 - WO9113054 -  R₂: -OH, alcoxi C₁ – C₆, hidroxí-alcoxi C₁ – C₆, heterociclil-Z, donde Z es O, S(O)_n, NR₆ y R₆ es H. Y: es un grupo alquilenilo de 1 a 9 átomos de C. R: H R₃: es un grupo de fórmula:  R₄: H

Teniendo en cuenta el enfoque técnico del problema solución, y las afirmaciones efectuadas por el solicitante, en virtud de las cuales: *los compuestos de la invención proporcionan un medio para recuperar una respuesta de excitación sexual normal a saber: un flujo de sangre genital incrementado que conduce a la congestión vaginal,*

clitoral y labial, y que dará como resultado una mayor lubricación vaginal a través de la transudación de plasma, una mayor elasticidad vaginal y una mayor sensibilidad genital, es decir, un medio para recuperar o potenciar la respuesta de excitación normal (Ver folios 87 a 90), resulta claro que la superioridad farmacológica de los compuestos se atribuye a las características estructurales de los mismos, a su selectividad con el sitio blanco o de unión –enzima endopeptidasa neutra EPN – y en general a su farmacodinamia.

No obstante cuando se analizan las eventuales diferencias técnicas entre los compuestos que corresponden al arte previo y los aquí reivindicados, fácilmente se concluye que las anterioridades **D1** y **D2** anticipaban la estructura Markush de la fórmula (I) para la cual se reivindica protección.

Y las modalidades especiales de la invención, cuyo efecto técnico reside principalmente en el incremento del flujo sanguíneo genital, encuentran su asiento en las enseñanzas que las publicaciones revelaban acerca de la marcada actividad inhibitoria de la endopeptidasa neutra dependiente de zinc que exhibían estructuras similares.

Es así como compuestos análogos a los reclamados y que se publican en los documentos señalados **D1** y **D2**, presentan la misma actividad inhibitoria sobre la enzimas que degrada péptidos vasoactivos, es decir, son capaces de inhibir mecanismos endógenos de control sobre péptidos vasodilatadores, dentro de los que se encuentran los péptidos natriuréticos.

La literatura técnica señala que los péptidos natriuréticos se liberan en diferentes órganos del cuerpo, por ejemplo el PNA se libera en aurículas y ventrículos, el PNB se libera en ventrículos y cerebro, el PNC se libera en el endotelio de vasos renales, coronarios y pulmonares y además es un venodilatador selectivo, independiente del endotelio. Y éstos péptidos ejercen sus efectos biológicos ligándose a receptores específicos en las superficies celulares endoteliales, epiteliales, y de las células vasculares musculares lisas.

Los tres péptidos son removidos de la circulación por un receptor específico y son degradados por la enzima endopeptidasa neutra y ambos: receptor y enzima, están ampliamente expresados en riñones, pulmones, y pared vascular. De esta manera, al inhibir la enzima endopeptidasa neutra - ligada a membrana y que contiene zinc en su centro activo -, se evita la degradación de dichos péptidos endógenos con actividad vasodilatadora - PNA, PNB, PNC, substancia P, bradiquinina, y adrenomedulina -, los cuales se localizan principalmente en el riñón, pero, también en pulmones, intestinos, glándulas suprarrenales, cerebro, corazón y vasculatura periférica.

Este hecho hace pensar que la modulación –inhibición - de los mecanismos endógenos de degradación de dichos péptidos (EPN), permite que aumente la duración y permanencia de los péptidos en los tejidos, al mismo tiempo que su efecto dilatador sobre la vasculatura periférica.

Diversos estudios técnicos, realizados con anterioridad a la fecha de presentación de la solicitud, han demostrado el mecanismo de acción mediante el cual el péptido adrenomedulina es capaz de inducir la erección del pene ¹ – uno de los péptidos

¹ Champion Hc, Wang R, Santiago JA, Murphy WA, Coy DH, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. "Comparison of responses to adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide in the feline erection model". Department of Urology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA. J. Androl. 1997 Sep-Oct. (Ver en folio 244)

modulados e inhibidos por la enzima EPN –. Así las cosas, una persona conocedora del arte previo y con los conocimientos de conjunto sabría que al modular el mecanismo de acción de la enzima EPN sobre sus blancos – objetos de inhibición - se estaría ejerciendo un efecto específico sobre la actividad de los péptidos vasodilatadores y por ende sobre patologías asociadas a las disfunciones sexuales porque la literatura científica relacionada con el tema había catalogado la actividad de péptidos como adrenomedulina en la erección del pene.

Así las cosas, el develamiento de un mecanismo de acción como es el atribuido a la enzima EPN, permite conocer ampliamente los diversos efectos que sobre el cuerpo humano pueden ejercer compuestos capaces de modular la enzima, compuestos que además son estructuralmente similares a los reportados por el estado de la técnica.

En consecuencia, la verdadera actividad inventiva que envuelve la creación de estructuras análogas a las reveladas en las anterioridades **D1** y **D2** y capaces de interactuar con los mismos sitios blanco o de acción, resulta a todas luces evidente y derivado del estado del arte, dado el conocimiento bioquímico que sobre los péptidos vasoactivos y de sus mecanismos de modulación se ha alcanzado desde tiempos anteriores a la fecha de presentación de la solicitud.

Y si aunado a este hecho se conoce que un compuesto presenta actividad farmacológica asociada al tratamiento de disfunciones en la irrigación vascular, disfunciones que pueden ser de múltiple índole dada la gran cantidad de tejidos en donde actúan las moléculas endógenas – en este caso los péptidos vasoactivos -, resulta evidente para una persona versada en el arte técnico catalogar su actividad frente a patologías como la disfunción sexual femenina o masculina, basándose en el hecho de que la bibliografía técnica sobre el tema ya había señalado cómo se involucraban los péptidos vasoactivos como adrenomedulina en la erección.

Por otro lado, no existe un planteamiento claro acerca del problema técnico que resuelve la invención o del salto cualitativo en la regla técnica, ya que el arte previo ya encaminaba la construcción de compuestos químicos con estructura análogas a las reclamadas y para el tratamiento de patologías asociadas a la vascularización periférica y en particular a la modulación de la enzima EPN.

- Ahora bien, al comparar algunos de los compuestos reivindicados con los compuestos señalados en la anterioridad **D2**, resulta evidente la analogía estructural tan evidente entre los mismos, a saber:

Compuestos reivindicados:

- Ácido (2R)-2-[[1-([3-(4-metoxifenil)propil]amino)carbonil]ciclopentil]metil]-pentanóico
- Ácido 4-metoxi-2-[[1-([3-(4-metoxifenil)propil]amino)carbonil]ciclopentil]-metil]butanóico

Compuestos revelados en **D2**:

- N-[1-{2(S)-carboxi-4-(2-metoxietoxi)pentil}-1-ciclopentano-carbonil-(S)-tirosina
- N-[1-(2(S)-carboxi-4-etoxibutil)-1-ciclopentanocarbonil]-(S)-tirosina

En consecuencia, aunque se afirme que la actividad farmacológica de las estructuras reclamadas en las cláusulas 1 a 13 y 20 es relativamente superior que la de otros

compuestos relacionados con el tratamiento de la disfunción sexual (ver folios 87 a 90 de la descripción), los compuestos revelados por las anterioridades D1 y D2 ya ejercían un efecto inhibitor sobre las enzimas que degradan péptidos vasoactivos, en particular sobre la endopeptidasa, de esta manera resulta tan claro como evidente para una persona versada en el arte técnico diseñar compuestos con actividad vasomoduladora y características químicas y estructurales similares a las reportadas en el arte previo.

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9110644	1 a 28	Nivel Inventivo
D2	WO9113054	1 a 28	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
75 OCT. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 1694	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 2241

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/03-69213

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 12 de agosto del 2003 bajo el número 03069213, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS DE GLUTARAMIDA SUSTITUIDA CON N-FENPROPILCICLOPENTILO COMO INHIBIDORES DE NEP PARA FSAD", para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.(...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 244 a 274 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 2241

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/03-69213

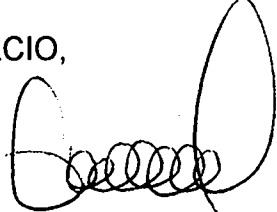
correspondiente a "DERIVADOS DE GLUTARAMIDA SUSTITUIDA CON N-FENPROPILCICLOPENTILO COMO INHIBIDORES DE NEP PARA FSAD", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Inc., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 30 ENE. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
Calle 100 N° 8 A – 37, Piso 10.
World Trade Center – Torre A.
Bogotá D.C.

202021