

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

2020
Bogotá, D.C., 25/09/2007

Abogado(a)
Gustavo Hollmann Restrepo
Apoderado(a)
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-088391- -00009-0000

Fecha: 2007-10-04 12:08:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	03 88391
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	12595
	Folios	009

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: 31 a 55
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 56 a 61
Folios: 171 a 176 Memorial de 13/08/2007
Rta Art. 45 No. 706
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/EP02/03668 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional | 03/04/2002 |
| Publicación Internacional: | WO02/083671 |
| Fecha Pub. Internacional: | 24/10/2002 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 12/11/2003 |
| Solicitud Nacional: | CO 03 88391 |
| Fecha Sol. Nacional: | 03/10/2003 |
- 1.3. Prioridad: US60/283,305 de 12/04/2001
GB0119305.1 de 08/08/2001

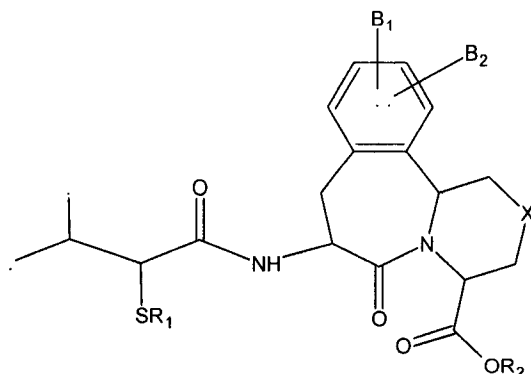
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados de mercaptoacetilamida, procedimiento para su preparación y su uso.

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 13: Se reivindica un compuesto de la fórmula (I):



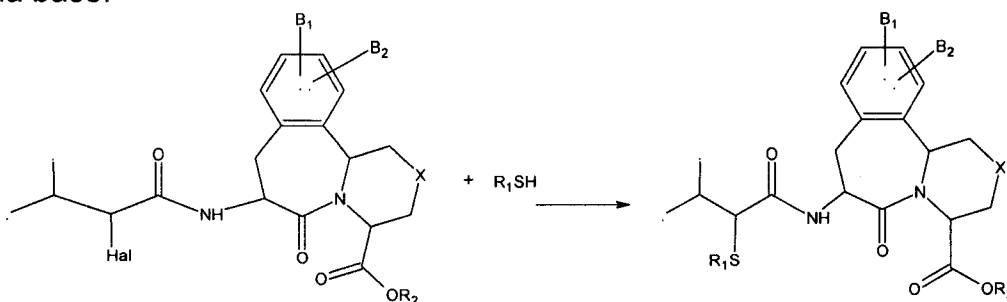
En particular se reclama protección para los compuestos:

Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]-7-[[2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

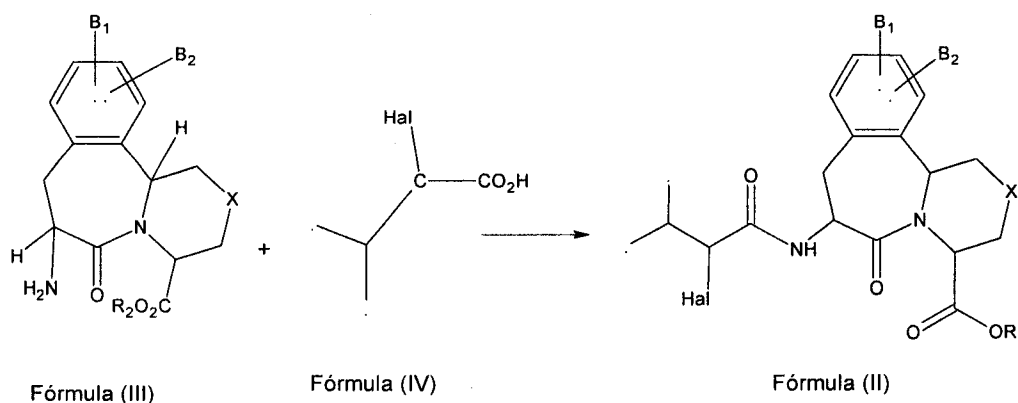
Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]-7-[[2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

Entre otros...

Reivindicaciones 14 y 15: Se reivindica un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la fase de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula R_1SH en presencia de una base.



Además se reivindica el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV), en presencia de un reactivo de acoplamiento.



Reivindicación 16: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se definieron en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Sustento Descriptivo

La presente invención hace referencia a compuestos que poseen tanto actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina como actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra y a métodos para preparar dichos compuestos.

La enzima convertidora de angiotensina ECA es una peptidil peptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II es un vasoconstrictor que estimula también la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA evita entonces tanto la conversión de angiotensina I en angiotensina II como el metabolismo de la bradiquinina. La endopeptidasa neutra EPN es una enzima responsable del metabolismo del péptido natriurético atrial (PNA). La inhibición de la EPN produce concentraciones del péptido incrementadas lo cual conduce a la natriuresis, diuresis y reducciones del volumen intravascular, el retorno venoso y la presión sanguínea.

Consecuentemente la invención proporciona compuestos capaces de inhibir la actividad endógena de las enzimas, no obstante no existe mención alguna al arte previo o a los problemas relacionados con la actividad de las enzimas como parte del fundamento técnico, tampoco se desarrolla el esquema problema solución.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/55** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

2.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Consecuentemente con el sustento descriptivo, la invención proporciona compuestos capaces de inhibir la actividad endógena de las enzimas, no obstante, no existe mención alguna al arte previo o a los problemas relacionados con la actividad de las enzimas como parte del fundamento técnico que origina la investigación de nuevas moléculas, como tampoco desarrolla el esquema problema solución ni señala las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.

En consecuencia, la descripción no cumple a cabalidad con el requisito de divulgación clara y completa de acuerdo con el art. 28 de la Decisión 486, bajo el cual se fundamenta el sustento argumentativo de la misma.

3. **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: 12/04/2001, 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	US5430145	"Mercaptoacetylamine derivatives useful as inhibitors of enkephalinase and ace"	04/07/1995
D2	EP0671172	"Aminoacid derivative"	13/09/1995

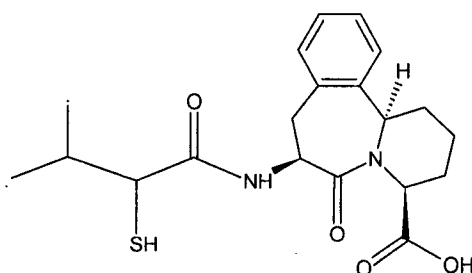
Anterioridades D1 y D2 en los folios 139 a 151.

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

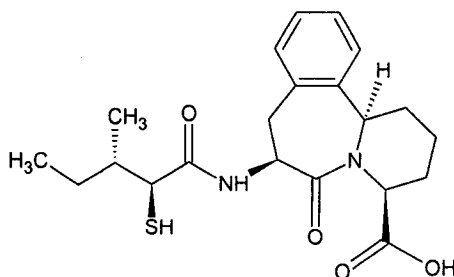
4.1. Novedad (artículo 16 D. 486)

El compuesto de la fórmula (IC) - MDL10848 - responde a la fórmula Markush (I) y cuando los sustituyentes B₁ y B₂ son H, X es -CH₂-, R₁ es -H y R₂ es -H se homologan las características esenciales estructurales del ejemplo 148 (ver folio 151) revelado en la anterioridad **D2**.

Por esta misma razón no se explica este Despacho cómo el solicitante en el folio 168, aporta resultados diferentes respecto de parámetros como la concentración inhibitoria IC₅₀ de ECA y de EPN si se trata de la misma estructura química y molecular.



Fórmula IC: MDL10848 reivindicada

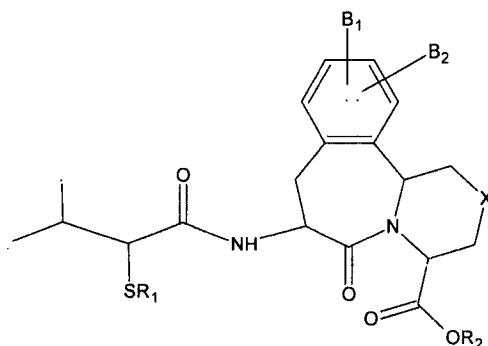


Ejemplo 148 anterioridad **D2**

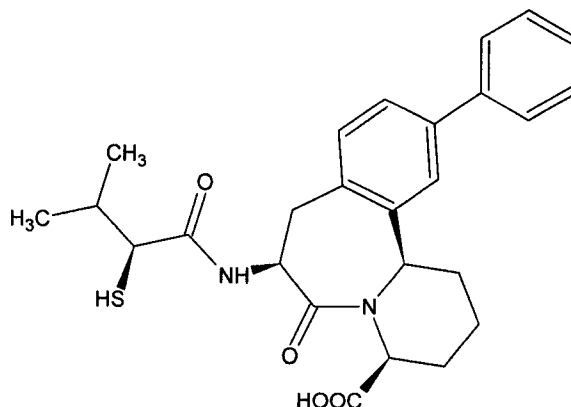
Sin embargo, dado que existe identidad estructural entre ellos se configura la afectación de novedad dada la homología estructural entre el ejemplo de la anterioridad y la estructura de fórmula (IC).

4.2. Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

La materia objeto de modificación en virtud del examen previo efectuado por esta Dependencia corresponde a estructuras de fórmula (I) que presentan actividad inhibitoria frente a la Enzima Convertidora de angiotensina y la endopeptidasa neutra.



- La anterioridad **D2** revela en su ejemplo E-10 un compuesto de estructura química:



Denominado: **Ácido [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(S)-2-mercapto-3-metilbutirilamino]-6-oxo-11-fenil-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico** (Ver folio 150, antes 149 de la anterioridad EP0671172)

Si se efectúa la comparación de los elementos y características técnicas que reclama el solicitante en su memorial de fecha 13/08/2007 – folios 171 a 176, resulta incuestionable que existe derivación de la materia reclamada de aquella que enseñaba la publicación **D2** desde el año 1994, como a continuación es posible comprobar con el estudio y la valoración técnica de las connotaciones que toman cada uno de los radicales que componen la estructura de la fórmula (I).

Al centrar la atención en la posición 11 del anillo de 6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepina, núcleo central de la invención y de la materia revelada por **D2**, es posible determinar que existen diferencias mínimas entre las dos estructuras, las cuales consisten sólo en la incorporación de un grupo ceto que cumple un papel de intermediación en la unión fenilo- núcleo central.

En consecuencia, dadas las mínimas diferencias estructurales entre las dos materias es posible afirmar que existe derivación evidente del estado de la técnica y por consiguiente no puede considerarse que el diseño y desarrollo de los compuestos reclamados comportó actividad inventiva tal que amerita la protección por patente de invención.

Materia reivindicada	Materia revelada en D2
Los radicales B_1 y B_2 son cada uno independientemente $-H$, $-OH$ u $-OR_5$, en la que R_5 es alquilo (C_1-C_4), arilo, o arilo-(alquilo C_1-C_4) R_2 puede ser un átomo de H R_1 puede ser un átomo de H X es $-(CH_2)_n$ en la que n es un entero 0 ó 1. De esta manera si se reemplazaran las connotaciones se tendría un compuesto de la siguiente fórmula estructural:	Ejemplo E-10

De otro lado, el sustento descriptivo no señaló nunca las diferencias eventuales con respecto al arte próximo desde el momento en que se presentó a trámite la solicitud de patente, así las cosas, existe clara evidencia del incumplimiento del requisito de divulgación suficiente, hecho éste que no permitió comprender el salto cualitativo en la regla técnica y mucho menos las ventajas atribuidas a los compuestos reclamados.

Tampoco se encontró la fundamentación y argumentación concerniente a la solución del problema técnico que resuelve la invención y no por el hecho de presentar un estudio clínico realizado sobre ratas en el año 2003 y denominado "Vasopeptidase inhibition prevents nephropathy in Zucker diabetic fatty rats" se puede afirmar que la

materia reclamada realmente encontró sustento técnico en su aparte descriptivo, dado que la solicitud reivindica prioridad del año 2001 y los estudios sobre actividad apenas fueron allegados con el memorial de fecha 13/08/2007. De esta manera resulta incuestionable que hubo incumplimiento de artículo 28 de la Decisión 486 en cuanto a la exposición de las características y ventajas técnicas atribuidas a los compuestos de la invención.

Bien señala el artículo 34 de la norma comunitaria acerca de las modificaciones efectuadas sobre la solicitud, que no pueden implicar ampliación de la protección y alcance de las reivindicaciones originalmente presentadas y mucho menos de la divulgación contenida en la solicitud inicial. En consecuencia, la materia reclamada además de derivarse de manera tan clara como evidente del arte previo, no aporta los ensayos correspondientes a las ventajas técnicas como tampoco el salto cualitativo generado con respecto a las enseñanzas reveladas por el documento D2.

- Como se había señalado en la oportunidad jurídica anterior, el documento D1 revela compuestos de fórmula estructural –compuesto 1 – similar a la de los compuestos reclamados por la solicitud en estudio:

Compuesto 1: Difenil-metil éster del ácido [4S-[4 α ,7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12-b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico

Compuestos Reclamados en la solicitud:

Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

Dichas analogías estructurales resultan incuestionables y no responden sólo al incremento en un átomo de carbono en la cadena alifática que sustituye la posición 7 del anillo.

Una persona versada en la materia sabría que la característica esencial del núcleo corresponde al anillo más complejo de pirido[2,1a][2]benzazepina y que el arte previo señalaba la clase de sustituyente más común que reemplaza al hidrógeno en la posición 7, de esta manera, las enseñanzas reveladas en la publicación D1 ya señalaban el camino para la obtención de los compuestos reclamados.

Y dichas enseñanzas revelan de manera obvia las modificaciones propuestas por el solicitante porque saltan a la vista, de manera clara y directa y a los ojos de un conocedor en la materia, dado que no comporta gran dificultad el hecho de incorporar un átomo de carbono en la cadena lateral. Además, un experto en ciencias químicas sabría que la incorporación de un átomo no genera modificaciones sustanciales en las propiedades farmacológicas de los principios activos, hecho este que es perceptible y se manifiesta a partir de las enseñanzas contempladas en D1.

De otro lado los resultados de la inhibición *in vitro* no forman parte de un estudio serio que se hubiese incorporado a la solicitud en el momento de la presentación de la solicitud. Tampoco la evaluación de métodos biológicos y sus resultados del folio 54 de la descripción menciona los compuestos que revela el arte previo – documento

D1- y si bien hace referencia a los activos MDL100240 -revelado en la anterioridad US5430145 - y MDL 107688, sobre éstos compuestos no se señalan resultados de actividad comparada con respecto a los compuestos que se reclaman como nuevos e inventivos, la presente objeción se efectúa dada la cercanía estructural que existe entre la fórmula Markush que los define y las estructuras de los compuestos antes citados.

- En el memorial de fecha 13/08/2007 el solicitante presenta en su exposición de motivos y en lo referente a los compuestos MDL108048 –fórmula IC de la solicitud -, MDL 100173 – principio activo de MDL100240 en D1 - y BS39-0029a – ejemplo 148 de la anterioridad D2- que por efecto de la incorporación de grupos acetilo, capaces de sustituir el grupo hidrógeno del radical sulfihidrilo, se generan mejores resultados en cuanto a la inhibición de la enzima endopeptidasa neutra, desconociendo que el arte previo revelado en la publicación D1, presenta estructuras que contienen un grupo acetilo como sustituyente del grupo sulfihidrilo.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5430145	1 a 16	Nivel Inventivo
D2	EP0671172	1 a 16	Novedad 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

CONCEPTO TÉCNICO No. 1697

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044