



No. 03-105928-00009-0000



No. 03-105928-00009-0000

Fecha: 2008-04-10 16:18:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII. Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Follos: 153

Clarke, Modet & C
COLOMBIA

2610/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03-105.928
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15357 notificado por fijación en lista el 30 de noviembre de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2192, me permito manifestar lo siguiente.

1. 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 nueve (9) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Dentro de la primera reivindicación se extrajo la siguiente materia: *"alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono, arilo carbocíclico o heterocíclico"* para las posibilidades del sustituyente R_1 .

1.2 Dentro de la misma reivindicación 1 se extrajo también la materia *"junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 miembros;"* para los significados de los sustituyentes R_6 y R_7 .

1.3 De otra parte, se extrajo de la reivindicación 3, la siguiente materia *"arilo carbocíclico o heterocíclico"* para los significados del sustituyente R_1 .

1.4 En la reivindicación 5 se extrajo la materia *"arilo carbocíclico"* de los significados del sustituyente R_1 .

209
210

1.5 Finalmente, se extrajo la materia objeto de la reivindicación 9 en su totalidad y se renumeró la antigua reivindicación 10 como la nueva reivindicación 9.

Sobre este particular me permito decir que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-26,825 del 3 de abril de 2008 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. En conexión con lo anterior y con el fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para en cualquier momento del trámite dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, me permito informar que la materia extraída de la solicitud original se presenta en una solicitud divisional con el ánimo de separar los compuestos en donde los sustituyentes R6 y R7 forman un anillo.

Sobre este particular, me permito decir que la presentación de esta divisional no implica de ninguna manera ampliación de la solicitud como fue originalmente presentada.

2.1 SOLICITUD DIVISIONAL

La patente divisional se titula **"DERIVADOS DE DIPEPTIDO QUE CONTIENEN UN GRUPO 2-TIOACILO N-TERMIAL COMO INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA"** cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de diez reivindicaciones.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) Solicitud y capítulo reivindicatorio correspondiente, junto con el extracto y la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones y que se encuentra en el expediente No.2003-105.928.
- b) Recibo de pago No. 08-26,949 del 3 de abril de 2008 correspondiente al valor de la tasa oficial por concepto de la presentación de la solicitud divisional y la obtención del respectivo certificado.

210 211

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el Protocolo No. 17.398 en relación con los poderes que faculta mi actuación en estos casos.

2.2 Teniendo en cuenta 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 las prioridades 60/291.088 del 15 de mayo de 2001 y 60/339.575 del 11 de diciembre de 2001.

3. De la solicitud de Patente (Artículo 28 D. 486)

Sobre este particular, es deseo del solicitante señalar a ese despacho que él es de la opinión que la descripción de la solicitud divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para la comprensión de la misma. De hecho, una persona versada en la materia puede llevar a cabo la invención con la información consignada dentro de la descripción.

Además, los compuestos novedosos de la invención son inhibidores tanto de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) como de la endopeptidasa neutra (NEP). Estos resultados se pueden ver en las páginas 16 hasta la página 31 de la descripción donde se pone de manifiesto las propiedades de los compuestos de la invención en cuanto a la actividad biológica en ensayos específicos.

4. Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*

Teniendo en cuenta lo estipulado en el artículo 18 de la Decisión 486, es deseo del solicitante señalar que a la luz de las modificaciones realizadas en las reivindicaciones, una persona medianamente versada no encontraría sugerencia o alguna motivación a partir de las enseñanzas de estas dos referencias para llegar a compuestos en los cuales los sustituyentes R₆ y R₇ son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o que X es un átomo de oxígeno (O) o un grupo S(O)_n están presentes.

En cuanto a las observaciones realizadas por el examinador, en su concepto técnico, se manifiesta que: *"La diferencia con D1 es que en esta solicitud los compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal y en la anterioridad son compuestos de N-[Mercaptoacil(aminoácido o péptido)] y derivados S-alifáticos sin tener en el radical R₆ como sustituyente un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o combinar R₆ y R₇ para formar un cicloalquilideno de 5 o 6*

211 212

miembros.” y además establece que “Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ó una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos no parecen tener un efecto inhibidor superior sobre la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).”

Sobre este particular, me permito señalar que los carbonos quirales señalados en D2 (CR_4R_5 y $CH(CH_2)_mR_1$) pueden ser terciarios o secundarios. En consecuencia, D1 no sugiere compuestos que contengan residuos de aminoácido cuyas dos sustituciones sean en las dos posiciones alfa y que sean cuaternarios, es decir, que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono.

Adicionalmente, el examinador podrá notar que los compuestos ahora protegidos en la solicitud divisional son compuestos disustituídos en las posiciones alfa, pero en donde el carbono que soporta a R4 y R5 puede ser primario o secundario, lo cual en combinación con el grupo 2-tioacilo N-terminal hace que los novedosos compuestos presente también actividad equiparable a lo mostrado en la técnica anterior.

De otra parte, ese despacho afirma que: “Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud: La necesidad de compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-tioacilo N-Terminal como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP), útiles al tratamiento y/o prevención de desórdenes cardiovasculares, arteriosclerosis, dolor, depresión, enfermedades de tipo psicótico, desórdenes gastrointestinales, lesiones de tipo cerebral como embolias, obesidad y disfunción eréctil entre otras, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares de derivados de dipéptidos, sin tener en el radical R6 como sustituyente un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o combinar R6 y R7 para formar un cicloalquilideno de 5 o 6 miembros.”

En relación con esta objeción me permito decir que resulta sorprendente que compuestos como los mencionados en la presente invención que poseen un grupo alquilo en el radical R6 y R7 que convierte el carbono que los soportan en un carbono cuaternario, presente actividad como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP) cuando dicho cambio se realiza además de la presencia del grupo 2-tioacilo N Terminal.

De igual manera los compuestos que ahora se reivindican en la solicitud divisional que son aquellos que tienen el grupo cicloalquilideno para las posiciones R6 y R7 también resultan ser inventivos, ya que al ser carbonos terciarios en combinación con el grupo 2-tioacilo N-terminal logran también actividad biológica sin que se disminuya o se pierda dicha actividad sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima

212 213

endopeptidasa neutra (NEP).

Con relación a la combinación de las enseñanzas de los dos documentos, el examinador manifiesta que: "El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2 (...), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos de D1 mediante la sustitución del radical R6 por un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o combinar R6 y R7 para formar un cicloalquilideno de 5 o 6 miembros, para lograr los compuestos derivados de di péptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal reivindicados, que no parecen tener un efecto inhibidor superior de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP)."

En cuanto a estas afirmaciones, me permito decir que es evidente la manera errónea de análisis de esa oficina, ya que partiendo de lo enseñado en la presente solicitud llega de manera "evidente" a la misma mediante lo revelado en D1 y D2. Esto es un enfoque no procedente para realizar la evaluación del nivel inventivo de la solicitud en estudio, toda vez que el examinador no hace un esfuerzo por entender el problema justo antes de la presentación de la solicitud, sino que parte del problema ya resuelto y lo revelado en la solicitud para realizar la búsqueda de las anterioridades.

En el aparte de respuesta a los argumentos del solicitante, ese despacho afirma que: *En cuanto a que el compuesto llamado 1(a) inhibe la respuesta inducida por la angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11,8 mg/Kg cuando es administrado por vía oral, encontramos en D2, en el Folio 166 columna 7, líneas 57-59 que el ejemplo 1 de dicha anterioridad inhibe la respuesta inducida por la angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 10 mg/Kg por vía oral, no se observa la ventaja técnica ya que a una misma cantidad de tiempo para el compuesto de anterioridad la dosis utilizada para producir dicho efecto es menor."*

En cuanto a este argumento, me permito dirigir la atención del señor examinador al folio 170, columna 15 líneas 17 a 67 donde se dice que el compuesto 1(a) es N-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino-1-ciclopentil]carbonil-L-tirosina metil éster del cual se parte para las otras posibilidades. Si bien el compuesto 1b posee un grupo acetilo, también cabe señalar que además presenta un anillo de cinco carbonos en las posiciones equivalentes de los sustituyentes R6 y R7. Por lo tanto, la comparación que se hace el examinador con el compuesto 1(a) de la presente invención cuyos radicales R6 y R7 son metilos, no resulta ser tan cierta pues hay una diferencia grande, toda vez que los grupos metilo son más voluminosos que cuando R6 y R7 son grupos -CH2- para formar un anillo. Esto, claramente hace la diferencia y no se puede realizar tan fácil una comparación de los dos resultados.

5

213
214

Más aún, dirijo la atención del examinador al hecho que los compuestos novedosos de la solicitud en estudio muestran niveles de ANF en plasma, es decir, de los factores natriuréticos auriculares mostrando un efecto combinado, toda vez que como se expone en la página 22 últimas líneas hasta la línea 2 de la página 23 de la memoria descriptiva, el compuesto del ejemplo 1(a) incrementa los niveles de ANF en el plasma en un 70% en una dosis de 11.8 miligramos por kilogramo oralmente. Esto no se sugiere ni se pone de manifiesto a partir de lo revelado en la anterioridad US 5,506,244 (D1). De hecho, una persona versada en la materia no encontraría evidente el incremento de los niveles de ANF en plasma a partir de los compuestos revelados en D1.

Por otro lado, el examinador afirma que: *"También encontramos en el aparte descriptivo que para la inhibición de NEP, el rango encontrado para los compuestos de la invención se encuentra entre 0.1 a 50nM, más específicamente para el compuesto 6(a) el IC50 es de aproximadamente 5nM en el ensayo de GAAP in vitro, en el documento D2 (Folio 166, columna 8 líneas 25-27) se habla de los compuestos 2a y 2i que presenta un IC50 de 2nM y 2,2 nM, además de estar dentro del rango de la presente solicitud y según el significado de IC50, los compuestos de la anterioridad requieren una menor concentración de fármaco (por ejemplo 2nM) con respecto a la actual solicitud (5nM) para lograr la mitad de la actividad de la muestra de control que no contenga fármaco. Es decir son mejores inhibidores de la NEP, los compuestos de la anterioridad por lo cual tampoco se observa una ventaja técnica sobre los compuestos de arte previo"*

Sobre este particular, me permito decir que analizando los compuestos 2a y 2i de la anterioridad, se puede asegurar que el primero tiene el grupo cíclico en la posición donde R6 y R7 están presentes en la solicitud en estudio y ahora a la luz de las modificaciones presentadas, estos compuestos ya no hacen parte de la solicitud original, por ende ya no resulta relevante la comparación de estos compuestos con los divulgados en la invención original en cuestión.

Adicionalmente, el examinador afirma que: *"Si se mira detenidamente la anterioridad D1 (al realizar los reemplazos descritos) se encuentra que la diferencia con D1 es que el sustituyente equivalente a R6 no es un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o que R6 y R7 no forman un cicloalquilideno es decir en el carbono donde se encuentran dichos radicales es terciario. A pesar de que en la reivindicación 1 de la presente solicitud no se habla de los centros quirales, se tiene en cuenta que en D1 sobre el carbono que es equivalente a la solicitud en estudio que tiene R6 y R7 también es quiral, lo cual también difiere de la presente solicitud. Según lo descrito en dicha anterioridad (Folio 141, columna 10 líneas 65-66, las configuraciones que más se parecerían a la presente solicitud en cuando los carbonos quirales presentan configuraciones S, RS o SS, es decir el carbono que lo hace diferente de la presente solicitud tendría la configuración S o R."*

"Cuando se observa D2 (al realizar los reemplazos descritos) se encuentra que la diferencia de la actual solicitud con D2 es que el radical $(-CH_2)_n-R_1$, no se encuentra sustituido por el grupo oxígeno es decir no forma un grupo aril oxi-alquilo. Se tiene en cuenta que en D2 sobre el carbono que es equivalente a la

6

24
215

solicitud en estudio que tiene R6 y R7 forma un cicloalquilideno es decir el carbono involucrado es cuaternario. Adicionalmente la configuración de los carbonos quirales es la misma (configuración S,S Ver folio 163 columna 2 líneas 44-49) a la de la presente solicitud."

y finalmente establece que: "Por todo lo anterior se puede concluir, que para la persona experta en la materia y que se enfrenta al problema de proporcionar de compuestos inhibidores de vasopectidasa, que son útiles como inhibidores dobles tanto de la de la enzima convertidora de angiotensina (AGE), de la endopeptidasa neutra (NEP), esta puede homologar los compuestos de la presente solicitud a los del estado del arte previo ya que el carbono involucrado y que lo hace diferente independientemente sea de terciario (D1) o cuaternario (D2) o sea quiral o no, presentan la actividad descrita sin ninguna ventaja técnica o efecto inesperado adicional."

En cuanto a estos argumentos me permito decir que a la luz de las modificaciones los compuestos de la solicitud original cumplen con el requisito de nivel inventivo al igual que los protegidos por la solicitud divisional. Adicionalmente, con respecto a que no se hace mención de centros quirales dentro de la reivindicación 1, me permito decir que en efecto no se hace porque cuando los compuestos de la invención poseen radicales iguales R6 y R7, éste carbono deja de ser un carbono quiral, es decir que el compuesto junto con su imagen son superponibles y por lo tanto no son enantiómeros. Esta es otra distinción inventiva de los compuestos de la solicitud en estudio y de la divisional que ahora se presenta con los compuestos que tienen anillo cuando R6 y R7 se fusionan.

En conclusión, me permito decir que los compuestos ahora separados de acuerdo con la estructura formada en para los radicales R6 y R7, es decir, en la solicitud original para los compuestos donde R6 y R7 son alquilo y la divisional donde R6 y R7 se fusionan para conformar un anillo, tienen altura inventiva sobre lo mencionado en D1 y D2. En consecuencia, solicito a ese despacho estudiar de nuevo la solicitud original y divisional a la luz de las modificaciones y argumentos anteriormente expuestos.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

249 220

carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa arilo carbocíclico-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en donde arilo carbocíclico representa fenilo o fenilo sustituido por uno o dos de hidroxilo, alcanoiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxilo, o halógeno; R₂ representa hidrógeno ó alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono; R₃ representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, 4-tetrahidropiranilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R₄ y R₇ representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno o etileno; y COOR₆ representa carboxilo o alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa arilo carbocíclico-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde arilo carbocíclico representa fenilo o fenilo sustituido por uno o dos de hidroxilo, alcanoiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxilo, o halógeno; R₂ representa hidrógeno ó alcanoilo de 1 a 4 átomos de

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

Radicación No. 03105928

Clasificación Internacional(IPC): A61P9/12, C07K5/06, A61K31/198, A61K38/04

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP02/05293

Fecha de Presentación Internal.

14 de Mayo de 2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 5 a 83 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: Folios: 84 a 91 (como se radicó inicialmente)
Folios: 193 a 198 Primera Modificación.
Folios: 216 a 221 Segunda Modificación.

1.3 Rta. del Solicitante: Folios: 181 a 187 .Primera respuesta.
Folios : 208 a 214 Segunda respuesta.

1.4 Prioridad: Folios: 1 a 1 (15 de Mayo 2001, US 60/291.088).
(11 de Diciembre 2001, US60/339.575).

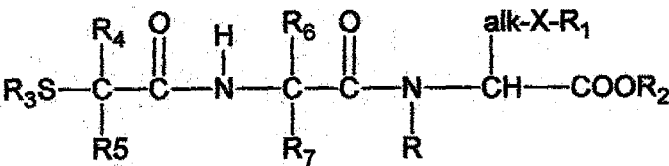
Se acepta para estudio el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 216-221 de la solicitud original y la solicitud divisional presentada por el solicitante como respuesta al requerimiento del artículo 45 de los folios 199 a 205.

2 Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal como inhibidores de vasopeptidasa.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal.

Reivindicaciones 1-8 : Compuesto de la fórmula (I):



Reivindicación 9 : Una composición farmacèutica.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de vasopeptidasa, que son útiles como inhibidores dobles tanto de la de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) , de la endopeptidasa neutra (NEP) y adicionalmente de la endotelina (ECE).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas .

La presente solicitud comprende el uso de compuestos en el tratamiento y/o prevención de desórdenes cardiovasculares , arteriosclerosis, dolor, depresión , enfermedades de tipo psicòtico, desórdenes gastrointestinales, lesiones de tipo cerebral como embolias, obesidad y disfunción eréctil entre otras.

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 15 de Mayo de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5591891	N-[Mercaptoacyl (aminoacid or peptide)] compounds and S-Lipophilic aliphatic carbonyl derivates thereof as antihypertensives.	7 de Enero de 1997.
D2	US5506244	Cyclic aminoacid derivates	9 de Abril de 1996

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 (Folio 135 Pág. 1, Folio 145 col 18 líneas 40-65)) que enseña Compuestos de N-[Mercaptoacil(aminoácido o péptido)] y derivados S -alifáticos carbolinílicos utilizados como antihipertensivos, su proceso de preparación, su uso en medicamentos y en particular su uso como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

La diferencia con D1 es que en esta solicitud los compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal no tienen en el radical

equivalente a R6 como sustituyente un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono .

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano (Ver folio 152, tabla III); porque estos compuestos no parecen tener un efecto inhibitor superior sobre la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP) (Ver folios 21-35).

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud : La necesidad de compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP), útiles el tratamiento y/o prevención de desórdenes cardiovasculares , arteriosclerosis, dolor, depresión, enfermedades de tipo psíquico, desórdenes gastrointestinales, lesiones de tipo cerebral como embolias, obesidad y disfunción eréctil entre otras, se había solucionado previamente mediante los compuestos derivados de dipéptidos divulgados en D1 y D2.

De manera que los nuevos compuestos son una alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan un efecto inhibitor superior de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2 (Folio 162 a 176, que enseña compuestos derivados de cicloaminoácidos con actividad farmacológica caracterizada por ser inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) como de la enzima endopeptidasa neutra (NEP)), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos de D1 (sustituir el hidrógeno que se encuentra sobre el carbono que se sostiene al radical R3) por el radical R6 de la actual solicitud (alquilo de 1-7 átomos de carbono, lo cual es una práctica común en el campo técnico) para lograr los compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal reivindicados, que no parecen tener un efecto inhibitor superior de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

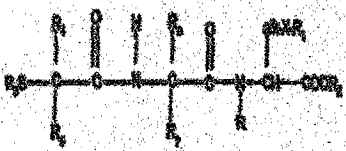
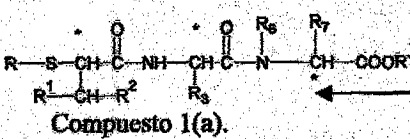
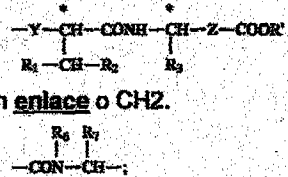
Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto reivindicado (reivindicación 9), no tiene nivel inventivo porque el componente que lo caracteriza no es inventivo.

5 . Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Respecto a lo sustentado en el folio 210 por el solicitante , encontramos en forma resumida que en donde recita " *Teniendo en cuenta lo estipulado en la decisión 486 , es deseo del solicitante señalar que a la luz de las modificaciones realizadas una persona versada medianamente en la materia no encontraría sugerencia alguna o motivación a partir de las enseñanzas de estas dos referencias para llevar a los compuestos en los cuales los sustituyentes R6y R7 son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o que X es un átomo de (O) o un grupo S(O)n están presentes/ Ahora los carbonos quirales señalados en D2 (CR4R5 y -CH(CH2)m-R1) pueden*

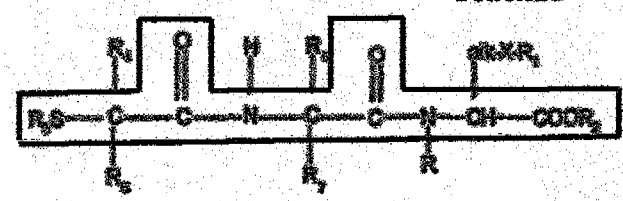
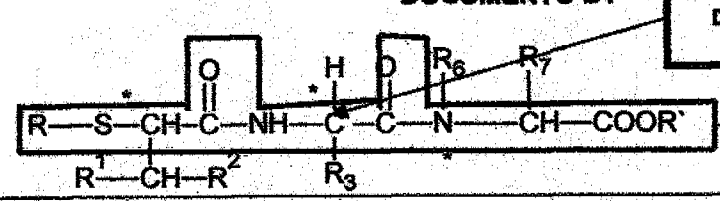
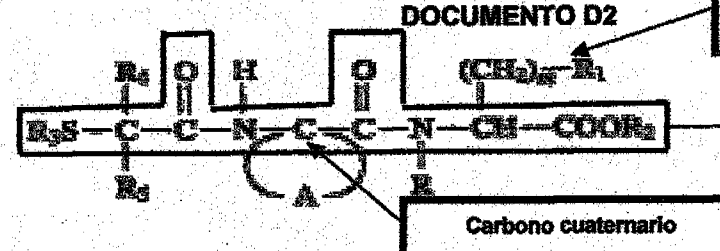
ser terciarios o secundarios. En consecuencia , D1 no sugiere compuestos con residuos de aminoácido cuyas dos sustituciones sean en las dos posiciones alfa y que sean cuaternarios, es decir que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono. Según las modificaciones realizadas el carbono que soporta a R4 y R5 puede ser primario o secundario lo que los hace novedosos y que presenten una actividad equiparable a lo mostrado en la técnica anterior. Resulta sorprendente que compuestos como los mencionados en la presente invención poseen un grupo alquilo en el radical R6 y R7 que convierte al carbono que los soportan en un carbono cuaternario , presente actividad como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NPE) cuando dicho cambio se realiza además de la presencia del grupo 2-tioacilo N Terminal. También los compuestos en los que tienen un grupo cicloalquilideno para las posiciones R6 y R7 también resultan inventivos , ya que al ser carbonos terciarios en combinación con el grupo 2-tiacilo N-terminal logran también actividad biológica sin que disminuya o se pierda dicha actividad sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP)".

Para responder al solicitante los argumentos expuestos se realizará los siguientes cuadros comparativos:

SOLICITUD EN ESTUDIO	SUSTITUCIONES
	Según la reivindicación 1. Capítulo reivindicatorio folios 216-221. R3 es hidrógeno o acilo. R4 es hidrógeno, alquilo C1-7 opcionalmente sustituido, oxacicloalquilo C3-7, oxacicloalquilo C3-7-alquiloC1-7 , (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquiloC1-7. R5 es hidrógeno ò R4 y R5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilideno de 5- 6 átomos de carbono. R6 y R7 representan alquilo de C1-7. R Representa hidrógeno. Alk es alquileno de C1-7 X es -O- o S(O)n y n es 0 o 2. R1 es alquilo C1-7, cicloalquilo de C1-7, arilo carbocíclico o heterocíclico, (arilo carbocíclico o heterocíclico) -alquilo C1-7. COOR2 es un carboxilo o carboxilo de un éster farmacéuticamente aceptable.
DOCUMENTO D1  Compuesto 1(a).	Según la reivindicación 1. Folio 160.  X es Y es un <u>enlace</u> o CH2. Z es con estas sustituciones se forma el compuesto de formula que denominaremos (1a) En donde : R es hidrogeno, acilo.

	R1 es hidrógeno o alquilo . R2 es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo bajo o aralquiloxi. R3 es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, o -CH(R4)(R5)- en donde R4 se define como R1 y R5 como R2. R6 es hidrógeno o alquilo. R7 es cicloalquilo, aralquilo, ariloxi-alquilo bajo , o alcoxi-alquilo bajo. R' es hidrógeno, alquilo, aralquilo, acilo, aroilo.
DOCUMENTO D2 	Según la reivindicación 1 folios 174-175 R3 es hidrógeno o acilo. R4 es hidrógeno, alquilo bajo, arilo carbocíclico o heterocíclico, arilo carbocíclico o heterocíclico-bajo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo bajo, biarilo o biarilo- alquilobajo. R5 es hidrógeno o bajo alquilo, o R4 y R5 juntos representan cicloalquilideno o cicloalquilideno benzofusionado. A junto con el átomo de carbono al cual está unido forman un cicloalquilideno de 3-10 miembros o cicloalquenilideno de 5-10 miembros o A también puede formar oxacicicloalquilideno , tiacicicloalquilideno o azacicicloalquilideno. m es 0,1,2,3. R1 es hidrógeno, alquilo bajo, cicloalquilo, arilo carbocíclico o heterocíclico, o biarilo.

Ahora si tenemos en cuenta la fórmula general de cada documento encontramos:

	Grupo farmacofórico
DOCUMENTO D1 	Grupo farmacofórico
DOCUMENTO D2 	Grupo farmacofórico

DATOS REPORTADOS EN CADA DOCUMENTO																						
SOLICITUD	D1	D2																				
<u>Dosificación invitro:</u> 10 ⁻⁶ – 10 ⁻⁸ Molar.	<u>En general las dosis del producto administrado oralmente están entre 0.1-100 mg/Kg, y preferiblemente entre 1-10 mg/Kg. Las dosis para administración I.V están entre 0.01- 10 mg/Kg, preferiblemente entre 0.1-5 mg/Kg.</u>	<u>Dosificación invitro:</u> 10 ⁻⁶ – 10 ⁻⁸ Molar.																				
<u>Dosificación invivo: dependiendo de la vía de administración.</u> 0.01-50 mg/Kg, 0.1-25 mg/Kg.		<u>Dosificación invivo: dependiendo de la vía de administración.</u> 0.01-50 mg/Kg, 0.1-25 mg/Kg.																				
<u>Inhibición invitro ACE:</u> <u>IC₅₀ 0.1- 50 nM.</u>	<u>Ejemplos IC₅₀ (nM) ACE</u> <table><tr><td>19</td><td>4 ± 1</td></tr><tr><td>20</td><td>2.5 ± 0.1</td></tr><tr><td>21</td><td>2 ± 1</td></tr><tr><td>22</td><td>30 ± 5</td></tr><tr><td>23</td><td>30 ± 5</td></tr><tr><td>24</td><td>8 ± 2</td></tr><tr><td>25</td><td>2 ± 0.5</td></tr><tr><td>26</td><td>8 ± 2</td></tr><tr><td>27</td><td>0.3 ± 0.1</td></tr><tr><td>28</td><td>3.5 ± 0.5</td></tr></table>	19	4 ± 1	20	2.5 ± 0.1	21	2 ± 1	22	30 ± 5	23	30 ± 5	24	8 ± 2	25	2 ± 0.5	26	8 ± 2	27	0.3 ± 0.1	28	3.5 ± 0.5	<u>Inhibición invitro ACE :</u> Ejemplo 2a <u>IC₅₀ 7 nM.</u> Ejemplo 2i <u>IC₅₀ 19 nM.</u>
19	4 ± 1																					
20	2.5 ± 0.1																					
21	2 ± 1																					
22	30 ± 5																					
23	30 ± 5																					
24	8 ± 2																					
25	2 ± 0.5																					
26	8 ± 2																					
27	0.3 ± 0.1																					
28	3.5 ± 0.5																					
Ejemplo 6(a) 20 nM.																						
<u>La prueba Invivo para inhibición ACE</u>		<u>La prueba Invivo para inhibición ACE</u>																				
Ejemplo 6(a) : Inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 3 horas en una dosis de 10 mg/Kg I.V.																						
Ejemplo 1(a) : Inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11.8 mg/Kg oralmente.		Ejemplo 1(b) . Inhibe la respuesta presora inducida por la angiotensina I durante 6 horas a una dosis de 10 mg/Kg por vía oral																				
<u>Inhibición invitro de NEP:</u>	<u>Ejemplos IC₅₀ (nM) NEP</u> <table><tr><td>19</td><td>5 ± 2</td></tr><tr><td>20</td><td>3.2 ± 0.3</td></tr><tr><td>21</td><td>5 ± 2</td></tr><tr><td>22</td><td>18 ± 2</td></tr><tr><td>23</td><td>3 ± 2</td></tr><tr><td>24</td><td>3 ± 1</td></tr><tr><td>25</td><td>5 ± 2</td></tr><tr><td>26</td><td>10 ± 1</td></tr><tr><td>27</td><td>1.4 ± 0.2</td></tr><tr><td>28</td><td>4.5 ± 0.5</td></tr></table>	19	5 ± 2	20	3.2 ± 0.3	21	5 ± 2	22	18 ± 2	23	3 ± 2	24	3 ± 1	25	5 ± 2	26	10 ± 1	27	1.4 ± 0.2	28	4.5 ± 0.5	<u>Inhibición invitro de NEP:</u>
19	5 ± 2																					
20	3.2 ± 0.3																					
21	5 ± 2																					
22	18 ± 2																					
23	3 ± 2																					
24	3 ± 1																					
25	5 ± 2																					
26	10 ± 1																					
27	1.4 ± 0.2																					
28	4.5 ± 0.5																					
<u>IC₅₀ 0.1- 50 nM</u> Ejemplo 6(a) <u>5 nM</u>		Ejemplo 2a <u>IC₅₀ 2 nM.</u> Ejemplo 2i <u>IC₅₀ 2.2 nM.</u>																				
<u>Incremento de ANF en plasma</u>	Los compuestos como inhiben el NEP por consiguiente regulan el péptido natriuretico auricular el cual esta implicado en la regulación de la presión arterial Por inhibición de NEP hay un aumento de la diuresis y natriuresis.	Los compuestos como inhiben el NEP por consiguiente potencian los efectos cardiovasculares de los factores natriuréticos auriculares (ANF) lo que conduce a un aumento de la diuresis y natriuresis.																				
Ejemplo 1(a). 70% a una dosis de 11.8mg/Kg oralmente.																						

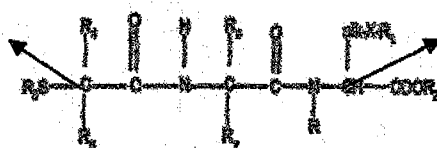
- En cuanto a que una persona versada medianamente en la materia no encontraría sugerencia alguna o motivación a partir de las enseñanzas de estas dos referencias para llevar a los compuestos en los cuales los sustituyentes R6y R7 son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o que X es un átomo de (O) o un grupo S(O)n están presentes.

Si vemos detenidamente el grupo farmacofórico para la actual solicitud como para los documentos que afectan su nivel inventivo es igual , es decir la actividad esta centrada sobre dicho grupo. Ahora una persona versada medianamente en la materia puede observar que la naturaleza de los sustituyentes puede variar sobre dicho grupo farmacofórico con el fin de obtener más compuestos en donde la actividad no se ve afectada . Más específicamente si observamos en D1 efectivamente el carbono que esta sustituido por R3 es terciario (el cual equivale

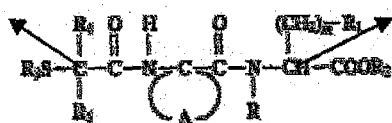
al de la actual solicitud el cual se encuentra sustituido por los radicales R6 y R7 para formar un carbono cuaternario). D2 muestra que el carbono que esta sustituido por A en donde A es un cicloalquilideno, dicho carbono es cuaternario. Por lo que para el experto en la materia resulta evidente que al tener dicho carbono como cuaternario, el hidrógeno de D1 puede ser modificado por otro grupo que contenga átomos de carbono como por ejemplo alquilo (lo cual es una práctica habitual en el campo técnico) para obtener el carbono cuaternario reivindicado sin perder la actividad farmacológica. Ahora en cuanto a que la persona versada en el arte no puede encontrar sugerencia alguna de que X es un átomo de O o S(O)n, D1 muestra claramente en el folio 143 columnas 13 y 14 tabla I línea 9 que X puede ser Oxígeno o S (es decir cuando en la actual solicitud S(O)n n es 0).

- Para los carbonos quirales señalados en D2 (CR_4R_5 y $-CH(CH_2)_m-R_1$) pueden ser terciarios o secundarios. En consecuencia, D1 no sugiere compuestos con residuos de aminoácido cuyas dos sustituciones sean en las dos posiciones alfa y que sean cuaternarios, es decir que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono. Según las modificaciones realizadas el carbono que soporta a R4 y R5 puede ser primario o secundario lo que los hace novedosos y que presenten una actividad equiparable a lo mostrado en la técnica anterior.

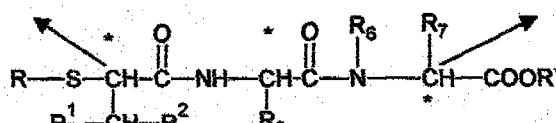
En cuanto este punto podemos ver lo siguiente.



solicitud

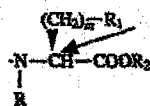


Documento D2



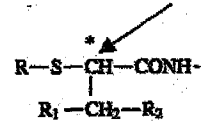
Documento D1

En D2 para el carbono que soporta a los radicales denominados R4 y R5 (que equivalen a los mismos radicales en la actual solicitud), dicho carbono puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono), primario (en el caso de que R4 y R5 sean hidrógeno), secundario (en el caso de R4 sea por ejemplo alquilo bajo y R5 sea hidrógeno) o terciario (en el caso de que R4 por ejemplo alquilo bajo y R5 sea alquilo bajo o cuando juntos radicales forman un cicloalquilideno).

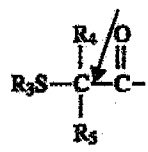


Ahora para el carbono quiral ^R señalado con la flecha solo puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) secundario, jamás terciario como lo afirma el solicitante.

232



En D1 para el carbono señalado con la flecha, que equivale al carbono de la actual solicitud que soporta los radicales R4 y R5, solo puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) secundario.



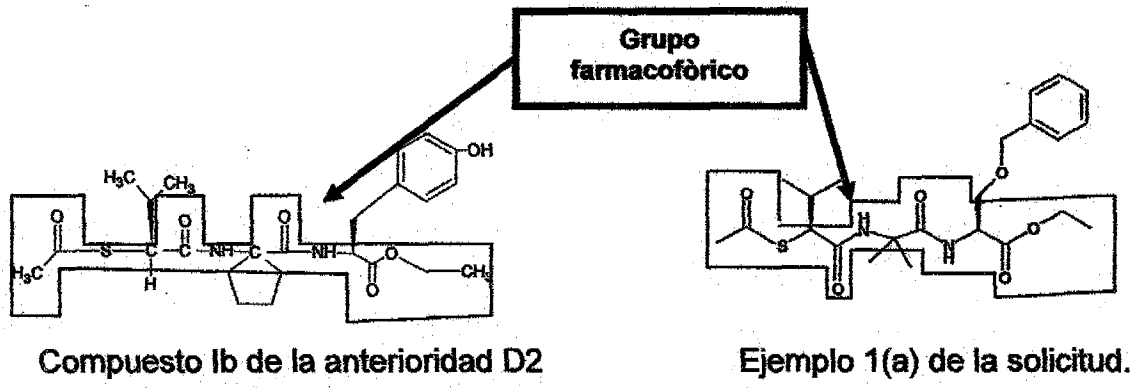
Para la actual solicitud, el carbono que soporta a los radicales R4 y R5, puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) **primario** (cuando R4 y R5 son hidrógeno), **secundario** (cuando R4 es por ejemplo alquilo C1-7 y R5 es hidrógeno) y **terciario** (cuando R4 y R5 forman cicloalquilideno).

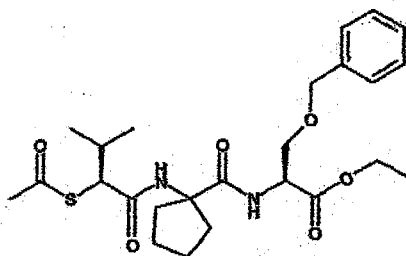
Por lo tanto en cuanto a la restricción que dice el solicitante de dejar a R4 y R5 sobre el carbono que lo soporta como primario o secundario , no le confiere nivel inventivo ya que D1 muestra que dicho carbono puede ser secundario y D2 puede ser tanto primario como secundario (con respecto a su unión a átomos de carbono).

En cuanto a la frase " D1.....y que sean cuaternarios , es decir que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono si se mira tanto la solicitud como las anterioridades en los residuos de aminoácido ,las dos sustituciones en las posiciones alfa no se encuentran unidos a cuatro átomos de carbono.

- Para el análisis que hace el solicitante, en cuanto a el argumento dado por esta oficina para la determinación invivo para la inhibición ACE en donde argumenta que *"la comparación que hace el examinador con el compuesto 1(a) de la presente invención cuyos radicales R6 y R7 son metilo no resulta tan cierta pues hay una diferencia grande, toda vez que los grupos metilo son más voluminosos que cuando R6 y R7 son grupos -CH2- para formar un anillo. Esto claramente hace la diferencia y no se puede realizar tan fácil una comparación de los dos resultados"*.

Cabe la pena aclarar que la comparación del compuesto 1(a) se realiza con el compuesto 1(b) (Folio 166, columna 7 , líneas 57-59; folio 170, columna 16 , líneas 8-10) y estos se diagraman a continuación:





Ejemplo 5 de la solicitud.

Como se observa y se ha recalcado a lo largo de este análisis el grupo farmacofórico de ambos compuestos es el mismo, es decir la actividad farmacológica esta centrada en dicho grupo. Ahora la oficina no comparte el argumento del señor solicitante ya que en la actual solicitud tanto en la reivindicación 1 del primer y segundo capítulo reivindicatorio (folio 85 y folio 194 repectivamente) como en los ejemplos dados en el aparte descriptivo (ver ejemplo 5 de la solicitud), los sustituyentes denominados R6 y R7 pueden ser dos grupos alquilo(en este caso metilos como en el ejemplo 1 (a)) o juntos pueden formar un grupo cicloalquilideno (en el caso del ejemplo 5). Es decir que cualquiera de las dos sustituciones se pueden dar, por lo que se concluye que la actividad farmacológica para estas es equivalente y la comparación realizada (En cuanto a que el compuesto llamado 1(a) inhibe la respuesta inducida por la angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11,8 mg/Kg cuando es administrado por vía oral, comparado con el compuesto 1(b) de D2, en donde dicho compuesto inhibe la respuesta inducida por la angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 10 mg/Kg por vía oral, no se observa una ventaja técnica o un resultado inesperado frente a lo ya conocido en el estado del arte) es válida, en falta de evidencia de lo contrario.

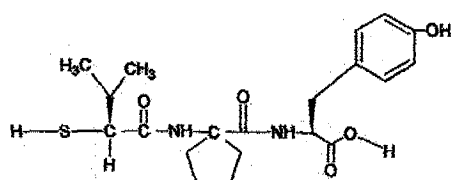
- Ahora en cuanto a lo debatido por el solicitante en cuanto a que *"los compuestos de la actual solicitud en estudio muestran niveles de ANF en plasma, es decir de los factores natriuréticos auriculares mostrando un efecto combinado, en donde el compuesto 1(a) incrementa los niveles en plasma en un 70% en una dosis de 11,8 mg/Kg. Esto no se pone de manifiesto a partir de lo revelado en D1. De hecho una persona no encontraría evidente el incremento de los niveles de ANF en plasma a partir de los compuestos revelados en D1"*

Al respecto D1 en el folio 145, columna 18, líneas 52- 67 y folio 146, columna 19, líneas 1-9 y en D2 en el folio 165, columna 6, líneas 60-67 y folio 166, líneas 28-64, nos enseña que los compuestos demuestran que por inhibición de la endopeptidasa neutra se potencian los efectos cardiovasculares de los factores natriuréticos auriculares (ANF) lo que conduce a un aumento de la diuresis y natriuresis, lo que hace que este efecto combinado sea benefico en el tratamiento de desórdenes cardiovasculares como la hipertensión y falla cardiaca congestiva. No hay evidencia que demuestre que los compuestos que se reivindican incrementen los niveles de ANF en plasma, con un resultado inesperado o sorprendente respecto a los compuestos divulgados en D1 y D2.

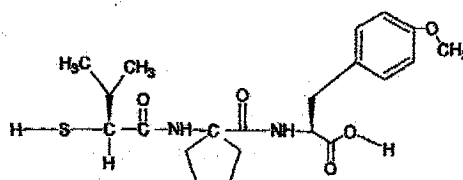
- En cuanto al concepto emitido por parte de la oficina en que *"También encontramos en el aparte descriptivo que para la inhibición de NEP, el rango encontrado para los compuestos de la invención se encuentra entre 0.1 a 50nM, más específicamente para el compuesto 6(a) el IC50 es de aproximadamente 5nM en el ensayo de GAAP invitro, en el documento D2 (Folio 166, columna 8 líneas 25-27) se habla de los compuestos 2ª y 2i que*

presenta un IC_{50} de 2nM y 2,2 nM, además de estar dentro del rango de la presente solicitud y según el significado de IC_{50} , los compuestos de la anterioridad requieren una menor concentración de fármaco (por ejemplo 2nM) con respecto a la actual solicitud (5nM) para lograr la mitad de la actividad de la muestra de control que no contenga fármaco. Es decir son mejores inhibidores de la NEP, los compuestos de la anterioridad por lo cual tampoco se observa una ventaja técnica sobre los compuestos de arte previo, el solicitante enuncia que al analizar los compuestos 2^a y 2i de la anterioridad, se puede asegurar que el primero tiene el grupo ciclico en la posición donde R6 y R7 están presentes en la solicitud en estudio y ahora a la luz de las modificaciones presentadas, estos compuestos ya no hacen parte de la solicitud original, por ende ya no resulta relevante la comparación de estos compuestos con los divulgados en la invención original en cuestión.

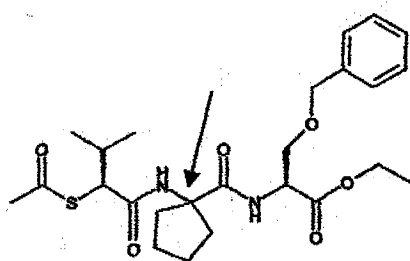
Para el análisis de este punto, vemos que los compuestos 2a y 2i presentan las siguientes estructuras.



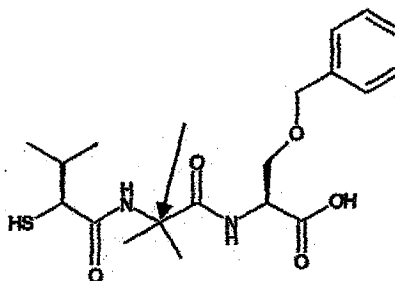
Compuesto 2a



Compuesto 2i



Compuesto (6b)



Compuesto 6a

Como se ha visto claramente a lo largo de este análisis, el grupo farmacofórico tanto de la anterioridad como de los compuestos reivindicados es el mismo, es decir la actividad farmacológica está centrada en dicho grupo. Ahora en cuanto a las modificaciones realizadas por el señor solicitante, no le dan nivel inventivo por el simple hecho de restringir sustituyentes o separarlas en divisionales ya que en la actual solicitud tanto en la reivindicación 1 del primer y segundo capítulo reivindicatorio (folio 85 y folio 194 respectivamente) como en los ejemplos dados en el aparte descriptivo (ver ejemplo 6b de la solicitud), los sustituyentes denominados R6 y R7 pueden ser dos grupos alquilo (en este caso metilos como en el ejemplo 6 (a)) o juntos pueden formar un grupo cicloalquilideno (en el caso del ejemplo 6b). Es decir que cualquiera de las dos sustituciones se pueden dar, por lo que se concluye que la actividad farmacológica para estas es equivalente y la comparación realizada es relevante en falta de evidencia de lo contrario.

Ahora si tenemos en cuenta adicionalmente los datos dados para D1 en el folio 152, columnas 31 y 32, tanto en el ensayo de inhibición para el NEP como para el ACE, dichos datos se encuentran dentro del rango establecido para los compuestos de la actual solicitud por lo tanto no hay una ventaja técnica sobre estos.