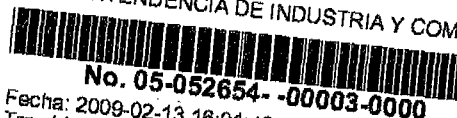


BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-052654-00003-0000

Fecha: 2009-02-13 16:01:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Ac. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "AMINOALCOXIINDOLES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR 5-HT6 PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SNC".- Clase A61 K 31/404.-Expediente número 05-052.654.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Noviembre de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2886** en contra de la Claridad de la solicitud y el requisito de Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos de carácter técnico por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD - MODIFICACIONES:**

De conformidad con las objeciones presentadas en su Concepto Técnico, el señor Examinador ha señalado que la descripción de la presente solicitud no cumple con el requisito de claridad porque "no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o al salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica" y porque "no se presentan resultados que evidencien las ventajas o al salto tecnológico de los compuestos con respecto al estado de la técnica y/o una mejora en los niveles de actividad o en los efectos farmacológicos".

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los datos experimentales que se presentan junto con esta respuesta, mediante los cuales se demuestra no solamente que los compuestos revelados en la solicitud bajo estudio son antagonistas selectivos de 5-HT6, tal como se manifestó en la descripción de la invención, si no que además presentan un efecto técnico mejorado y sorprendente frente a los compuestos ya revelados en el estado del arte, como lo es el hecho de que gracias a las características estructurales específicas enseñadas en la presente Invención, éstas sustancias presentan propiedades mejoradas en relación con la inhibición del canal de hERG,

concretamente, **un menor porcentaje de inhibición de hERG**, lo cual es altamente deseado y favorable, ya que reduce la incidencia de efectos cardiovasculares serios.

Sobre este particular, me permito señalar que una explicación más profunda y detallada respecto de este sorprendente avance se realizará en el aparte correspondiente al análisis de Nivel Inventivo. No obstante lo anterior, es claro que mediante la presentación de los datos anteriormente señalados, se resalta y evidencia la ventaja técnica que exhiben los compuestos objeto de la invención bajo discusión frente a las enseñanzas del estado de la técnica, superando de esta forma las observaciones que al respecto fueron formuladas por el señor Examinador dentro de la evaluación realizada para el presente caso.

De otra parte, el señor Examinador ha manifestado que el capítulo reivindicatorio tampoco cumple con el requisito de claridad, toda vez que "el solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: "profármaco" o "sal" o "soporte"...", dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos" y "se requiere al solicitante delimitar la materia reivindicada en cuanto a los sustituyentes alquilo, alquilleno, haloalquilo, arilo, heteroarilo y otros ya que no se está determinando su tamaño".

En este sentido, con el fin de superar las objeciones presentadas en el Concepto Técnico No. **2886** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante ha decidido presentar un capítulo reivindicatorio modificado, en el cual el alcance de protección ahora solicitado ha sido ajustado a aquellos compuestos que han sido directamente revelados en la presente invención y en el que también se han incluido definiciones más específicas para ciertas expresiones objetadas, de forma tal que se superan las observaciones presentadas. Las modificaciones mencionadas son las siguientes:

- (i) Se ha eliminado del capítulo reivindicatorio el término "profármaco", el cual había sido objetado por ser considerado como impreciso.

No obstante lo anterior, me permito señalar al señor Examinador que en opinión del solicitante, expresiones tales como "sal farmacéuticamente aceptable" y "soporte farmacéuticamente aceptable", que también fueron objeto de la misma observación del término "profármaco", corresponden a términos amplia y comúnmente empleados no solo en el argot técnico de aquellos versados en ciencias químicas y afines, si no además en el ámbito de las patentes farmacéuticas, por lo que su presencia dentro del capítulo reivindicatorio resulta perfectamente clara y entendible por parte de una persona versada en la materia, quien tiene la capacidad para reconocer tanto el significado como el alcance de este tipo de frases.

Adicionalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en las páginas 23 a 24 y 44 a 52 de la memoria descriptiva de la presente invención, se exponen en forma suficiente los significados y alcances de estas dos expresiones dentro del contexto de la solicitud, de forma tal que para la persona versada en la materia queda suficientemente claro cual es el alcance de las mismas cuando se hace mención a ellas en las reivindicaciones.

Finalmente, me permito manifestar al señor Examinador que teniendo en cuenta la naturaleza de la invención y el nivel de formación que, se presupone, debe tener la persona normalmente versada en la materia que se interesa en las enseñanzas de una solicitud que se desarrolla dentro del campo farmacéutico, es claro que los términos objetados, incluso el término "profármaco" eliminado, no le restan claridad alguna a la interpretación y definición de los límites de la invención que dicha persona versada en la materia puede hacer, máxime cuando tal como se ha señalado anteriormente, dichas expresiones poseen no solo un sustento adecuado, si no además una definición suficiente en la memoria descriptiva, cumpliendo así con el requisito de claridad tal como es exigido en el Artículo 30 de la decisión 486;

- (ii) Se ha especificado y delimitado a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio el alcance de términos como "alquilo", "alquilleno", "haloalquilo", entre otros, con el fin de ser consistentes con la descripción y los datos ahora presentados, definiendo así las estructuras específicas sobre las cuales se solicita protección, tal como fue sugerido por el señor Examinador;
- (iii) En la reivindicación 1, se ha definido ahora que el significado de m solo puede ser 3, de forma tal que junto con la restricción también hecha sobre el grupo R^1 , de acuerdo con la cual dicho sustituyente solo puede ser hidrógeno, sea claro que los compuestos tal como han sido ahora definidos correspondan a derivados de indol en los que solamente hay un sustituyente diferente a hidrógeno en las posiciones libres de la mitad benceno del mencionado anillo de indol.

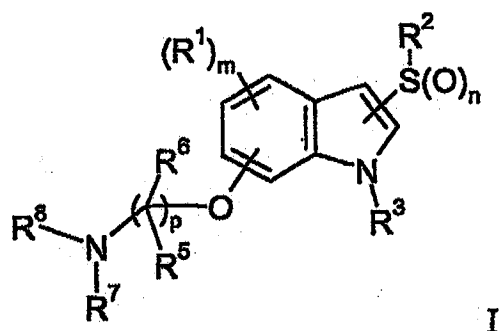
De igual forma, en la reivindicación 1 ahora modificada, se han especificado los significados de los residuos R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , también de conformidad con los ejemplos presentados.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que se ha reemplazado la expresión incorrecta "o uno de R^7 y R^8 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros" al final de la reivindicación 1, por la expresión correcta "o uno de R^5 y R^6 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros", toda vez que es mediante uno de los grupos R^5 y R^6 junto con el grupo R^3 que se puede formar un

anillo heterocíclico, tal como se ilustra en la estructura del ejemplo 26, y no mediante uno de los grupos R^7 y R^8 junto con R^3 .

Finalmente, me permito señalar que de conformidad con los cambios hasta ahora señalados, la nueva reivindicación 1 deberá leerse de ahora en adelante tal como sigue:

"1. Un compuesto de formula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

m es 3;

n es de 0 a 2;

cada R^1 es independientemente hidrógeno;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo conformado por halo y alcoxilo C_1 - C_{12} ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} ;

p es 2 ó 3;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} , o uno de R^5 y R^6 juntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, o R^7 y R^8 juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R^5 y R^6 juntamente con R^3 y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros";

- (iv) En conexión con lo anterior, se ha eliminado la reivindicación 2 originalmente presentada, toda vez que resulta redundante con respecto a las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1;
- (v) La nueva reivindicación 2 se encuentra basada en la reivindicación 3 original y se ha hecho dependiente de la nueva reivindicación 1. En dicha nueva reivindicación 2 se ha adaptado la definición de los sustituyente sobre R^2 a las limitaciones incluidas en la reivindicación 1 y que, tal como se ha mencionado, reflejan la materia explícitamente enseñada en la solicitud. Es así como el residuo azetidín-3-ilo se encuentra ilustrado en el Ejemplo 24, el residuo pirrolidin-2-ilo en el Ejemplo 18, el residuo piperidin-4-ilo en el Ejemplo 19, el residuo pirrolidin-1-ilo

22A
22A

en los Ejemplos 1-11, 22 y 23, y la formación de un anillo heterocíclico que tiene 6 miembros mediante la unión de R^5 junto con R^3 en el Ejemplo 26;

- (vi) La nueva reivindicación 3 corresponde a una selección de las posibilidades dadas para el grupo R^2 en la reivindicación 4 original, la cual fue realizada de conformidad con las limitaciones ya expuestas;
- (vii) Las nuevas reivindicaciones 4, 5, 9 y 12 corresponden a las reivindicaciones 5, 6, 10 y 14 originalmente presentadas, respectivamente;
- (viii) Las nuevas reivindicaciones 6, 7, 8, 10 y 11 corresponden a las reivindicaciones 7, 8, 9, 11 y 13 originalmente presentadas, en las que se ha reemplazado la expresión original "q es de 0 a 4" por el término más limitado "q es de 0 a 2" y en donde también se ha redefinido el alcance del grupo R^9 , de tal forma que ahora corresponde únicamente a halo o alcóxido C_1-C_{12} , de conformidad con los cambios anteriormente expuestos;
- (ix) La nueva reivindicación 13 corresponde a la reivindicación 16 originalmente presentada, y en ella se ha incluido la frase "que tiene actividad antagonista selectiva hacia el receptor 5-HT6" dentro del preámbulo, con el fin de ubicar con mayor claridad el campo técnico en el cual se desarrolla la solicitud para la persona versada en la materia interesada en las enseñanzas de la invención, y
- (x) Se han eliminado las reivindicaciones 13 y 15 originalmente presentadas, de forma tal que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, tal como ha sido modificado, está conformado ahora solamente por 13 reivindicaciones.

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito manifestar al señor Examinador que en opinión del solicitante se han superado plenamente las objeciones presentadas en su Concepto Técnico No. 2886 relacionadas con la claridad de la descripción y el capítulo reivindicatorio, toda vez que mediante los cambios realizados y los datos aportados se han definido en forma más clara tanto el aporte técnico de la invención como el alcance de protección que se ha solicitado para la misma.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna forma el alcance y contenido de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones sobre la materia revelada, realizadas no solo con el fin de superar las objeciones de claridad presentadas en su Concepto Técnico No. **2886**, sino además con el propósito de delimitar en forma más clara el alcance de la invención, y de esta manera diferenciarla aún más de las enseñanzas del estado de la técnica.

228
229

4. **NIVEL INVENTIVO:**

De conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. **2886**, si bien el señor Examinador ha reconocido que el objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Novedad, también ha considerado que no cumple con el requisito de Nivel Inventivo con base en las enseñanzas de los documentos WO 02/059088 (**D1**) y WO 02/085853 (**D2**), citados como las referencias más cercanas del estado de la técnica relacionado con la invención.

De forma particular, se ha señalado en el mencionado Concepto Técnico que el documento **D1** afecta la patentabilidad de las reivindicaciones de producto 1 a 14 y que la referencia **D2** afecta únicamente la patentabilidad de la reivindicación de proceso 15. **En este sentido, me permito dirigir inicialmente la atención del señor Examinador al hecho de que, tal como se mencionó en el punto anterior acerca de las modificaciones realizadas sobre la solicitud, el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 15 original del nuevo capítulo reivindicatorio, con lo cual se supera en su totalidad la objeción presentada en contra del proceso reclamado con fundamento en las enseñanzas expuestas en el documento D2.**

En consecuencia, es completamente claro que dada la modificación realizada, el Nivel Inventivo de la invención bajo estudio tal como ha sido ahora reivindicada no se encuentra afectado por las enseñanzas de dicha referencia y, por tanto, que **D2** ya no puede ser considerado como un documento de carácter relevante frente al objeto sobre el que se solicita protección.

No obstante lo anterior, y a pesar de que con la modificación realizada se superan plenamente las observaciones realizadas con base en **D2**, me permito manifestar al señor Examinador que en opinión del solicitante la presente invención posee la Altura Inventiva requerida frente a la materia revelada en las dos referencias citadas, toda vez que en ellas no se hace mención alguna que pudiera sugerir las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la invención y los compuestos allí revelados, y mucho menos el sorprendente efecto técnico alcanzado precisamente gracias a las características estructurales que los diferencian de los inhibidores de 5-HT6 convencionalmente conocidos, tal como me permito demostrar a continuación.

En efecto, si bien la referencia D1 se relaciona con derivados de 1-aril o 1-alquilsulfonilbenzazol y la referencia D2 revela derivados de heterociclilalcoxi, alquiltio y alquilaminobenzazol útiles como ligandos de 5-HT6, en ambos documentos se enseña que el grupo sulfonilo debe cumplir con el mismo patrón de sustitución, de tal forma que siempre tiene que estar localizado sobre la posición 1 del anillo de Indol, esto es, sobre el único heteroátomo (nitrógeno) del núcleo central del compuesto, mientras que en los novedosos derivados objeto de la presente solicitud el grupo arilsulfonilo tiene que estar localizado en la

229
229

posición 2 o en la posición 3 del anillo de indol, es decir, en los carbonos α o β con respecto al átomo de nitrógeno.

Ahora bien, más allá de esta clara diferencia estructural no sugerida ni mencionada en ninguno de los documentos citados, está el hecho aún más relevante de que es precisamente la combinación entre el patrón de sustitución y la naturaleza del sustituyente la responsable del sorprendente efecto técnico que poseen los compuestos de la presente invención, tal como se demuestra en los datos experimentales correspondientes al Reporte de Evaluación que se anexa a esta respuesta, en donde se ilustra claramente que los novedosos e inventivos aminoalcoxiindoles de la solicitud que tienen un grupo sulfonilo en la posición 2 o en la posición 3 del anillo de indol proporcionan mejoras inesperadas en comparación con los compuestos ya conocidos en el estado de la técnica, mostrando específicamente propiedades mejoradas frente a la inhibición de hERG.

En relación con lo anterior, y con el fin de comprender mejor el aporte proporcionado en la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el hERG (*human Ether-à-go-go Related Gene*) es un gen que codifica la sub-unidad alpha formadora de poro de un canal de potasio (K^+) regulado por voltaje, que se expresa en el corazón y en el tejido nervioso y que cumple un papel muy importante en la actividad eléctrica del corazón, conformando una parte, si no todo, el canal que conduce el componente rápido de la corriente rectificadora retardada (I_{Kr}), la cual a su vez es importante en la determinación de la sincronización de la repolarización eléctrica del potencial de acción (AP) en los miocitos ventriculares.¹ (copia anexa)

En conexión con lo anterior, se ha reconocido que cuando la capacidad del canal para conducir la corriente eléctrica a lo largo de la membrana celular ha sido inhibida o se encuentra comprometida, bien sea por mutaciones genéticas o por la administración de fármacos que pueden tener como una diana deseada o no deseada al hERG, dicha inhibición conduce a efectos laterales cardiovasculares serios y no deseados, incluyendo un desorden fatal denominado síndrome de QT largo adquirido, así como el riesgo concomitante de muerte súbita relacionado con este síndrome, por lo que la Inhibición del hERG se ha convertido en un aspecto muy importante a tener en cuenta tanto en el desarrollo como en la regulación de nuevos fármacos. Adicionalmente, se ha establecido que el hERG también se encuentra asociado con la modulación de funciones de algunas células del sistema nervioso y con el establecimiento y mantenimiento de características de tipo cáncer en células leucémicas.^{2, 3} (copia anexa)

¹ Tomado del sitio en Internet <http://www.hergchannel.com>

² *Ibidem*

³ Tomado del sitio en Internet <http://www.en-wikipedia.org/wiki/HERG>

230
220

En este sentido, y tal como lo reconocería cualquier persona versada en las ciencias farmacéuticas, es un hecho reconocido que con el fin de poder ser empleados como agentes farmacéuticos, es deseable y a menudo necesario, especialmente desde el punto de vista de seguridad de un fármaco, evitar cualquier efecto lateral relacionado con los compuestos candidatos a uso terapéutico, en particular si tales efectos pueden posiblemente ser serios o fatales.

En conexión con lo anterior, y tal como se ha ilustrado en forma impresionante en el Reporte de Evaluación adjunto, los novedosos aminoalcoxiindoles de la presente invención que tienen el grupo sulfonilo en la posición 2 ó 3 del anillo de indol exhiben una inhibición de hERG marcadamente menor, específicamente 9%, 5% y 3%, respectivamente, que los compuestos correspondientes que tienen el grupo sulfonilo en la posición 1 del anillo de indol (46%, 23% y 25% de inhibición), es decir, que aquellas sustancias que cumplen con el patrón de sustitución tal como ha sido enseñado para los derivados revelados en los documentos D1 y D2.

En otras palabras, estos resultados demuestran que los novedosos e inventivos compuestos de la presente solicitud proporcionan una mejora considerable cuando se comparan con los compuestos ya conocidos, sin dejar de lado que, tal como ya se ha mencionado, es altamente deseable y favorable el hecho de poder contar con una baja inhibición de hERG, siendo éste un resultado que se logra gracias a las características estructurales particulares de los compuestos de la invención.

Adicionalmente, de los resultados proporcionados en el Reporte de Evaluación, también se puede extraer que los valores de pKi (afinidad por el receptor 5-HT6) de los compuestos representativos evaluados son comparables (todos en el rango entre 8.9 y 9.3), demostrando así que los compuestos de sulfonilo de la presente solicitud que están sustituidos en las posiciones 2 ó 3 mantienen su acción selectiva como agonistas de 5-HT6, al mismo tiempo que brindan la sorprendente mejora relacionada con menores efectos laterales cardiovasculares no deseados al ser comparados con compuestos que, tal como ha sido enseñado en forma convencional por el estado de la técnica, tienen el grupo sulfonilo en la posición 1 del indol.

En consecuencia, se ha demostrado en forma contundente que los compuestos de la presente invención muestran un efecto sorprendente que corresponde a una clara ventaja técnica, el cual se debe completamente a la posición del grupo sulfonilo sobre el anillo de indol, específicamente sobre la posición 2 ó 3 en lugar de la posición 1, tal como ha sido revelado en el estado del arte relacionado. En este sentido, es evidente que ninguna de las referencias citadas D1 o D2, bien sea solas o en combinación, podría sugerir a una persona versada en la materia (1) la síntesis y obtención de derivados de indol con un grupo sulfonilo en la posición 2 ó 3, ya que por el contrario ni en D1 ni en D2 se proporciona alguna clave o al menos se hace alguna mención acerca de una sustitución de este tipo, (2) que dicho nuevo patrón

231
231

de sustitución no iba a afectar su actividad como agonistas selectivos de 5-HT₆ y mucho menos (3) que gracias es este cambio estructural, los compuestos presentan propiedades de inhibición de hERG considerablemente mejoradas frente a los compuestos 1-sulfonil sustituidos, que permiten disminuir los riesgos asociados con efectos laterales cardiovasculares serios.

Con el fin de corroborar que la presente solicitud sí cumple con el requisito de altura inventiva, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las consideraciones que sobre esta materia establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación "Manual Andino de Patentes". En efecto, como una guía para la correcta apreciación del requisito de nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, el Manual Andino de Patentes bajo el numeral 10.8.1, titulado Química, establece lo siguiente:

"b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?"

Respuesta:

1. Que el compuesto posea una **estructura inesperada**; o
2. Que el compuesto **exhiba un uso o un efecto sorprendente**.

b.1. Estructura inesperada

Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo.

b.2. Efecto o uso no esperado

*b.2.1 **La existencia de un efecto o uso sorprendente** es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.*

*b.2.2. Tipos de efecto sorprendente: (i) completamente diferente de los usos o efectos conocidos de compuestos descritos en el estado de la técnica; y (ii) **una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo.***⁴ (resaltado fuera de texto).

⁴ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, p 83.

De acuerdo con lo anterior, el señor Examinador podrá notar claramente que el objeto de la presente invención no solo corresponde a derivados de aminoalcoxiindol cuya estructura no habría podido ser sugerida por las enseñanzas de los documentos citados (grupo sulfunilo en la posición 2 ó 3 del anillo de Indol), si no que además enseña un **efecto sorprendente** (ver numeral b.2.1 anteriormente transcrito), **como lo es la baja inhibición de hERG totalmente inesperada**, en donde este efecto sorprendente constituye una **mejora sustancial** (ver numeral b.2.2) de un efecto lateral que presentaban los compuestos de la misma índole, en donde el grupo sulfonilo tiene que estar en la posición 1 del anillo de Indol.

Por todo lo anterior, es completamente claro que el objeto de la presente solicitud sí cumple con las consideraciones técnicas necesarias para que se le reconozca el nivel inventivo, tal y como han sido expuestas en una publicación de los méritos del Manual Andino de Patentes, y más aún, como se ha demostrado por medio de los datos experimentales que revelan la sorprendente e inesperada baja inhibición hERG de los derivados de aminoalcoxiindol enseñados por el solicitante.

Por lo tanto, las ventajas y aportes de los compuestos actualmente reivindicados en la presente invención están, en efecto, enteramente sustentadas por los ejemplos contenidos en la memoria descriptiva y los datos experimentales aportados por el solicitante, confirmando así no solo el avance tecnológico representado por el objeto de la solicitud en estudio, sino además, que a la materia reclamada por el solicitante no se puede llegar en forma obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados, por lo cual la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Anexo me permito presentar:

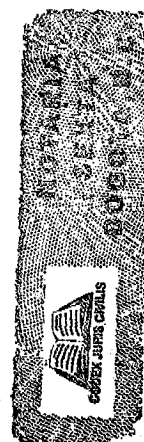
- (a) Recibo número 09-5,514, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (b) Copia de las páginas 95 a 100, correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones, que reemplaza al actualmente presentado, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Copia Informal de la Información extraída de los sitios en Internet <http://www.hergchannel.com> y <http://www.en-wikipedia.org/wiki/HERG>, en relación con las particularidades de hERG.

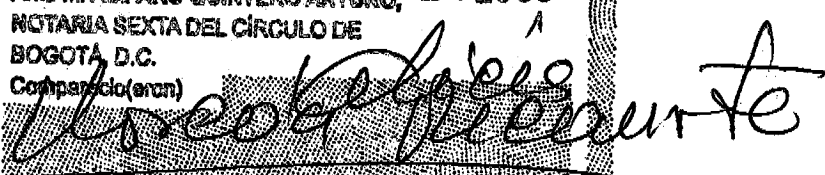
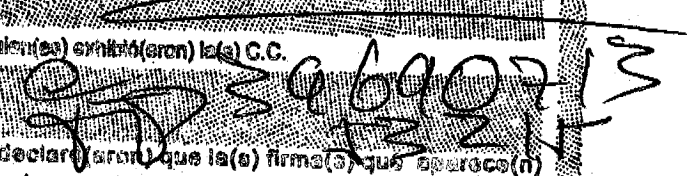
233
233

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOT A
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **11 FEB 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOT A, D.C.
Compareció(eron)

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaré(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.


ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



234
234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 5,514
FECHA : ENERO 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

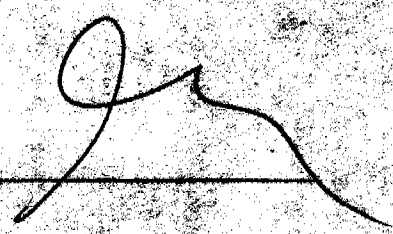
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREN Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134011	23/01/2009	6,515,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12. MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

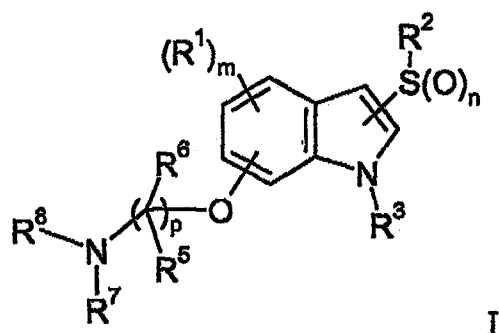
RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

m es 3;

n es de 0 a 2;

cada R¹ es independientemente hidrógeno;

R² es arilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo conformado por halo y alcoxilo C₁-C₁₂;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂;

p es 2 ó 3;

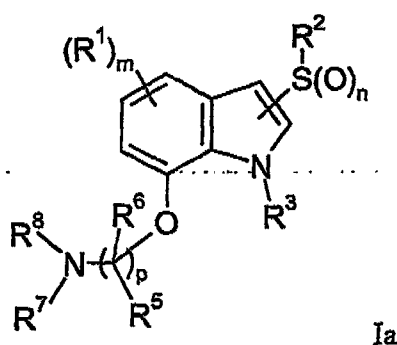
R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, o uno de R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, o R⁷ y R⁸ juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros; o uno de R⁵ y R⁶ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo conformado por halo y alcoxilo C₁-C₁₂; R⁵ y R⁶ juntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos de nitrógeno entre los mismos pueden formar un azetidín-3-ilo, pirrolidín-2-ilo, o piperidín-4-ilo; o R⁷ y R⁸ juntamente con el nitrógeno que comparten pueden formar un pirrolidín-1-ilo; o uno de R⁶ y R⁵ juntamente con R³ y los átomos entre los mismos pueden formar un anillo heterocíclico de 6 miembros.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es 2-halofenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 2,3-dihalofenilo, 3,4-dihalofenilo, 2,5-dihalofenilo, 2-alcóxilo C_1-C_{12} fenilo o 3-alcóxilo C_1-C_{12} fenilo.

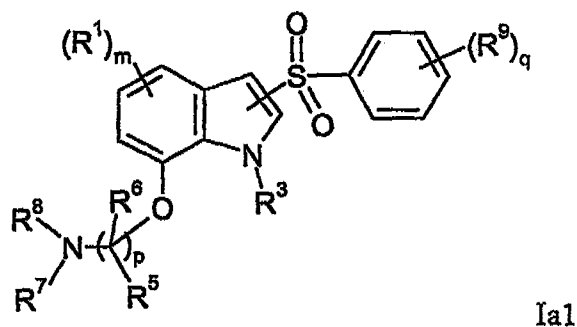
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^2 es 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 2-metoxifenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde m , n , p , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde:

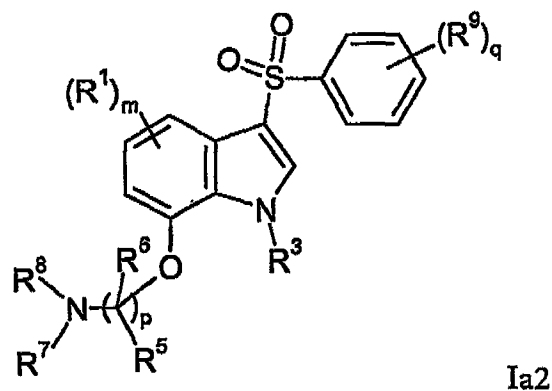
m , p , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 2; y

cada R^9 es independientemente halo o alcóxilo C_1-C_{12} .

237
237

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es de fórmula



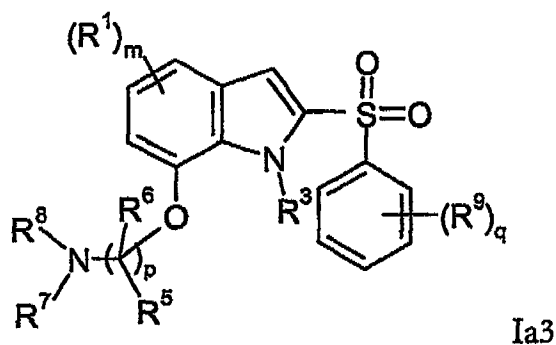
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 2; y

cada R⁹ es independientemente halo o alcoxilo C₁-C₁₂.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es de fórmula



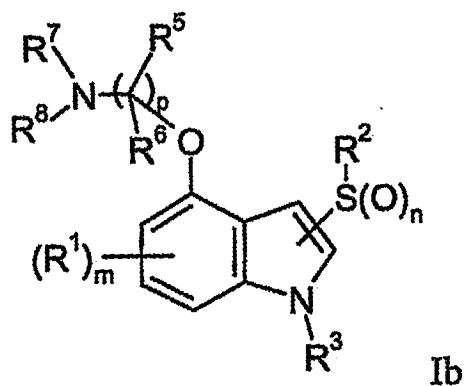
en donde:

m, p, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 2; y

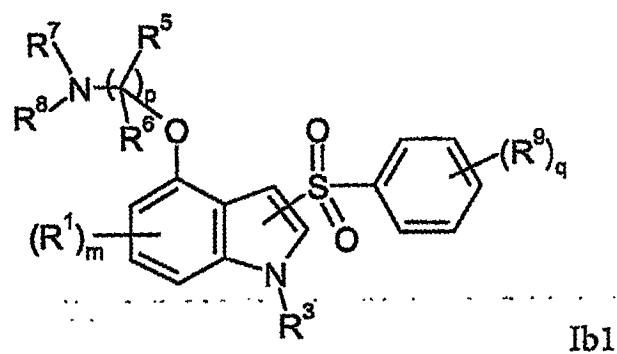
cada R⁹ es independientemente halo o alcoxilo C₁-C₁₂.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde m , n , p , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula



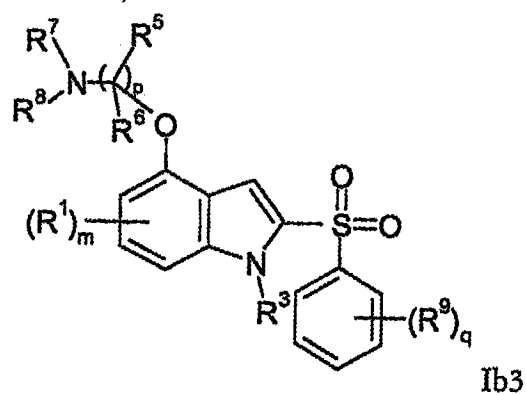
en donde:

m , p , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 2; y

cada R^9 es independientemente halo o alcoxilo C_1 - C_{12} .

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde dicho compuesto es de fórmula



en donde:

m , p , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se ha definido en la reivindicación 1;

q es de 0 a 2; y

cada R⁹ es independientemente halo o alcoxilo C₁-C₁₂.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

3-fenilsulfanil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-bencenosulfonil-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(3-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(4-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(2-cloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(3-metoxi-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

3-(2-metoxi-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

[2-(3-bencenosulfonil-1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-dimetil-amina;

{2-[3-(2-metoxi-bencenosulfonil)-1*H*-indol-7-iloxi]-etil}-dimetil-amina;

{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-7-iloxi]-etil}-dimetil-amina;

{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-7-iloxi]-etil}-metil-amina;

240
240

[2-(3-bencenosulfonil-1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina;

2-(3-bencenosulfonil-1-metil-1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina;

(*S*)-3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-7-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol;

3-bencenosulfonil-7-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-indol;

[2-(2-bencenosulfonil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina;

[2-(2-bencenosulfonil-1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-metil-amina;

3-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

2-bencenosulfonil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1*H*-indol;

4-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-bencenosulfonil-1*H*-indol; y

2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1*H*-indol-7-iloxi]-etilamina;

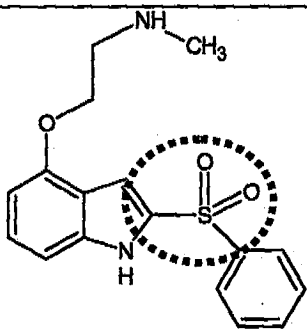
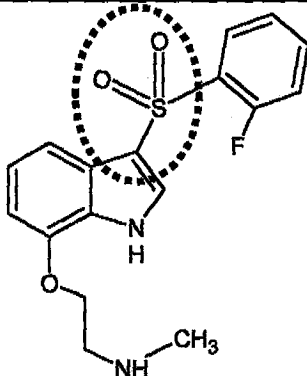
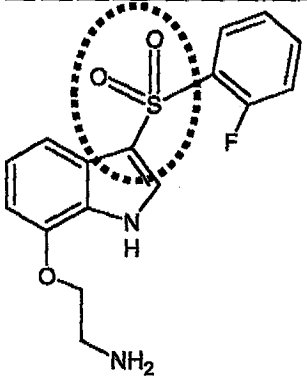
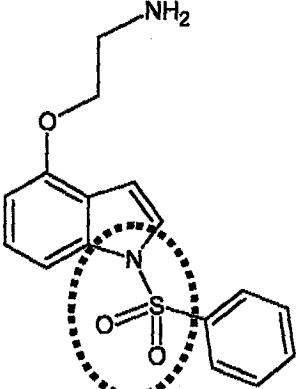
1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-acenaftilen-3-ilamina

13. Una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista selectiva hacia el receptor 5-HT₆, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable.

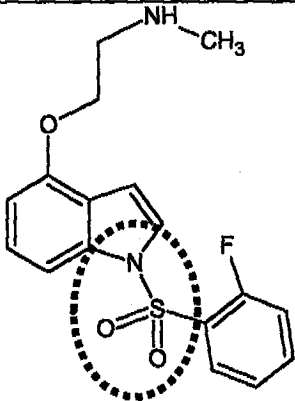
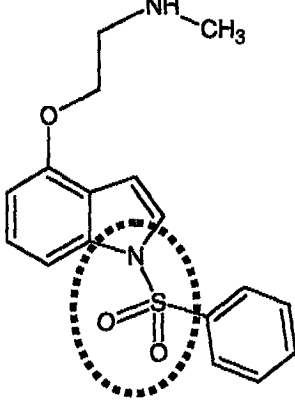
F. Hoffmann - la Roche AG 241
 Exp. 05-052 654 241

REPORTE DE EVALUACIÓN

El Método de Evaluación empleado se encuentra detallado en el Apéndice adjunto.

Patrón de Sustitución	Estructura	Nombre	pKi 5-HT6	Inhibición corriente hERG conc 1µM
2,4		[2-(2-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina	9.3	9%
3,7		{2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil}-metil-amina	9.06	5%
3,7		2-[3-(2-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-7-iloxi]-etil-amina	8.9	3%
1,4		2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-4-iloxi)-etilamina	9.6	46%

242
242

1,4		{2-[1-(2-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indol-4-iloxi]-etil}-metil-amina	9.3	23%
1,4		[2-(1-bencenosulfonyl-1H-indol-4-iloxi)-etil]-metil-amina	8.9	25%

APENDICE

Evaluación de Farmacología del Canal de Potasio hERG

Se determinaron los efectos de los compuestos de interés sobre los canales de potasio hERG recombinantes expresados en células CHO-K1 de acuerdo con el procedimiento reportado por Hamil *et al.*, 1981, *Pflügers Arch*, **391**, 85-100.

Se emplearon las siguientes soluciones para aislar las corrientes de potasio en líneas celulares cultivadas: *extracelular* (en mM), NaCl (150), KCl (4), HEPES (10), CaCl₂ (1.2), MgCl₂ (1), ajustado hasta pH 7.4 con NaOH; *intracelular* (en mM), KCl (140), HEPES (10), EGTA (5), MgCl₂ (6), ATP-Na₂ (5) ajustado hasta pH 7.2 con KOH.

Se emplearon métodos patch-clamp (control en parche) de célula completa para registrar las corrientes de potasio a partir de células CHO.K1 que expresan el canal hERG humano. Cada célula se mantuvo en un potencial de retención negativo de -80 mV. Al principio de cada experimento, se caracterizaron las corrientes mediante la obtención de relaciones corriente-voltaje. Las células se despolarizaron desde -80 mV hasta +40 mV durante 1 segundo seguido por una repolarización de 300 ms hasta potenciales entre -120 y +20 mV (en incrementos de 20 mV). La frecuencia de estimulación es 0.1 Hz. Se midieron las amplitudes del pico de corriente de cola en los diferentes potenciales de prueba para obtener la relación corriente-voltaje.

Se utilizó un segundo protocolo para investigar los efectos de los compuestos sobre las corrientes de hERG. Las células se despolarizaron desde -80 mV hasta +20 mV durante 500 ms y posteriormente se repolarizaron hasta -40 mV durante 500 ms, seguido por un pulso hiperpolarizante de 200 ms hasta -120 mV. Al final del pulso hiperpolarizante, las células volvieron a un potencial de retención de -80 mV. Se recolectaron los puntos de datos a una frecuencia de 0.1 Hz (1 estímulo cada 10 segundos) utilizando el software pClamp 8.0 de Axon Instruments en el modo Clampex. Los fármacos se aplicaron una vez se registró una línea base estable durante 5 min. Los datos se recolectaron para bloques de 5 o 10 minutos. El número de estímulos y por lo tanto bloques de datos para una concentración dada del fármaco depende de que tan rápido el fármaco alcance el equilibrio.

Si un compuesto tenía un efecto sobre la amplitud de la corriente, se examinaba la reversibilidad del efecto devolviendo el amortiguador para controlar la solución. Los compuestos que afectan la corriente fueron removidos y se aplicaron concentraciones más altas del compuesto a las mismas células después de recuperación completa.

Se registraron las corrientes de potasio dependientes del voltaje a partir de células sencillas a temperatura ambiente (20-22 °C) utilizando la configuración de célula completa de la técnica de patch-clamp. Las células se fijaron con voltaje utilizando un amplificador de patch-clamp (p. e., Axopatch 200; Axon Instruments) el cual se controlado por computadora a través de una Interfaz Digidata 1200 (Axon Instruments). Los protocolos de fijación de voltaje empleados en este ejemplo se generaron utilizando el software PClamp (versión 7 o posterior; Axon Instruments). Las corrientes de célula completa fueron filtradas por paso bajo (1-2 kHz, Bessel de 4 polos), digitalizadas (10 kHz) y almacenadas en un medio

249
2114

magnético para análisis autónomo utilizando el software PClamp, Microcal Origin, y Prism.

Las amplitudes de pico de las corrientes externas se midieron utilizando el software Clampfit para encontrar la amplitud de pico. Las amplitudes de pico de las corrientes de cola internas provocadas son ajustadas utilizando una función exponencial sencilla:

$$f(t) = \sum_{i=1}^n A_i e^{(-t/\tau_i)} + C$$

donde A indica la corriente de pico, C es la meseta o anti-pico, y τ es la constante de tiempo. Se aplicó el método de búsqueda de Chebysev con una función de aproximación de cuatro puntos.

Una vez se ajustaron las corrientes de cola y se midieron las amplitudes de pico, se determinaron los efectos del compuesto como un % de cambio comparado con las amplitudes de pico de los picos de control.

Se calcularon las estadísticas utilizando un software Microcal Origin y Prism, y los resultados se reportaron como el promedio $\pm$ error estándar del promedio. Se requirió un mínimo de 3 células/concentración de compuesto para la evaluación de cada compuesto.

Se utilizó un compuesto, cisaprida, conocido por inhibir los canales de potasio de hERG, como un compuesto estándar y se generó una curva completa de concentración-respuesta para cisaprida para comparación con los compuestos evaluados.

245
245

CHANNEL.ORG

HOME

PHARMACOLOGY

REGULATION

RESEARCH

hERG

CARDIAC BACKGROUND

NON-CARDIAC

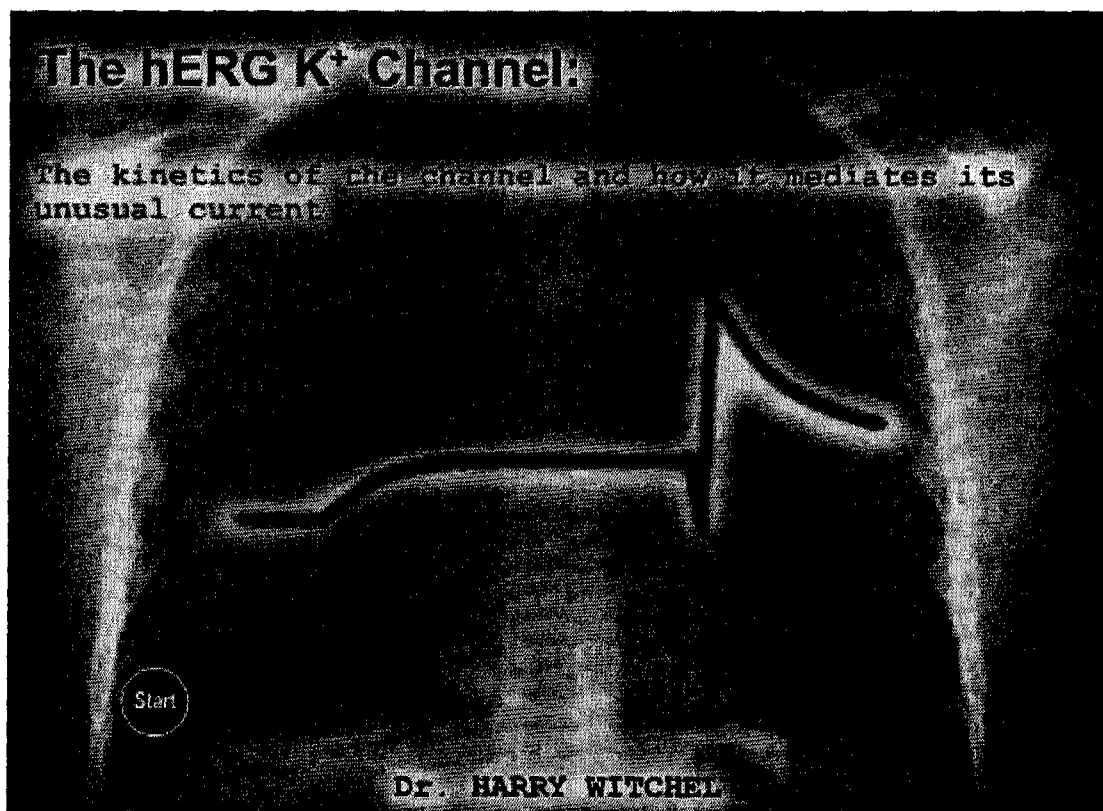
HOME

About hERG

hERG (*human Ether-à-go-go Related Gene*, in italics, or *KCNH2* in the new nomenclature) is a gene that encodes the pore-forming alpha subunit of a voltage-gated potassium (K^+) channel expressed in the heart and in nervous tissue. The term hERG (standard text, new nomenclature is $K_{v11.1}$ [Gutman et al., 2005]) is often used to denote the protein or channel derived from the *hERG* transcript. In the heart hERG makes up a part, if not all, of the channel that conducts the 'rapid' component of the delayed rectifier current (I_{Kr} ; [Sanguinetti et al., 1995; Trudeau et al., 1995]).

How hERG Works

The following animation provides a detailed description of the way in which the hERG K^+ channel functions. The animation is accompanied by an audio explanation so you will want to make sure that your sound is turned on. **Press the 'Start' button to begin downloading the animation.** Depending on what browser you are running, the animation will either start automatically, or after it is finished downloading (3 megabytes), you will have to press the start button again. Then you can use the 'hergchannel.org' and 'Harry J. Witchel' buttons to move between a theoretical two gate inactivating K^+ channel, typical C-type inactivation, and hERG.



How hERG works.

The Importance of hERG in the Heart

<http://www.hergchannel.com/>

09/02/2009

246
246

I_{Kr} is important in determining the timing of the electrical repolarisation of the action potential (AP) in ventricular myocytes [Keating and Sanguinetti, 2001; Sanguinetti and Tristani-Firouzi, 2006; Witchel and Hancox, 2000]. Genetic mutations in the hERG channel can result in long QT syndrome (LQTS; [Curran et al., 1995]), a disorder in which the patient has a substantial risk of sudden death due to an arrhythmia known as *Torsades de pointes* (TdP). Typically, an LQTS patient will have no clinical signs except prolongation of the QT interval on the electrocardiogram (ECG), and the patient will appear otherwise healthy, having no other symptoms except some patients will suffer from occasional syncope.

The hERG channel has been shown to be the target of class III antiarrhythmic drugs (e.g., amiodarone, sotalol and dofetilide [Sanguinetti and Jurkiewicz, 1990; Spector et al., 1996; Snyders and Chaudhary, 1996; Lombardi and Terranova, 2006]), which reduce the risk of re-entrant arrhythmias by prolonging the AP duration and the refractory period without slowing conduction velocity in the myocardium. hERG also promiscuously interacts with many other drugs, and it is the inadvertent target of myriad non-cardiac drugs [Crumb and Caveno, 1999], a phenomenon that can under some circumstances lead to side effects including acquired long QT syndrome and its concomitant risk of sudden death (see www.torsades.org). As a result, since the mid-1990's a wide variety of drugs found to be tainted by this safety issue have been reclassified or withdrawn from the market [Redfern et al., 2003]. Intensive efforts in drug development are continuing in order to root out compounds that might also suffer from this problem.

References

- Crumb W, Caveno I (1999). QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs: issues and solutions for novel drug development. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2:270-280.
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT (1995). A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 80:795-803.
- Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, Robertson GA, Rudy B, Sanguinetti MC, Stuhmer W, Wang X (2005). International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol. Rev.* 57:473-508.
- Keating MT, Sanguinetti MC (2001). Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104:569-580.
- Lombardi F, Terranova P (2006). Pharmacological treatment of atrial fibrillation: mechanisms of action and efficacy of class III drugs. *Curr. Med. Chem.* 13:1635-1653.
- Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG (2003). Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc. Res.* 58:32-45.
- Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT (1995). A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 81:299-307.
- Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK (1990). Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J. Gen. Physiol.* 96:195-215.
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (2006). hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 440:463-469.
- Snyders DJ, Chaudhary A (1996). High affinity open channel block by dofetilide of HERG expressed in a human cell line. *Mol. Pharm.* 49:949-955.
- Spector PS, Curran ME, Keating MT, Sanguinetti MC (1996). Class III antiarrhythmic drugs block HERG, a human cardiac delayed rectifier K^+ channel. Open-channel block by methanesulfonanilides. *Circ. Res.* 78:499-503.
- Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, Robertson GA (1995). HERG, a human inward rectifier in the voltage gated potassium channel family. *Science* 269:92-95.
- Witchel HJ, Hancox JC (2000). Familial and acquired Long QT Syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 27:753-766.

Copyright © 2007 Dr. Harry Witchel.
Page design by Lawrence Krier.
All rights reserved.

HERG

From Wikipedia, the free encyclopedia

[edit](#)

hERG (the **h**uman *E*ther-à-go-go **R**elated **G**ene) is a gene (*KCNH2*) that codes for a protein in cells known as the **K_v11.1** potassium ion channel; this ion channel protein (sometimes simply denoted as 'hERG') is best known for its contribution to the electrical activity of the heart that coordinates the heart's beating (i.e., the hERG channel mediates the repolarizing *I_{Kr}* current in the cardiac action potential). When this channel's ability to conduct electrical current across the cell membrane is inhibited or compromised, either by application of drugs or by rare mutations in some families, it can result in a potentially fatal disorder called long QT syndrome; a number of clinically successful drugs in the market have had the tendency to inhibit hERG, and create a concomitant risk of sudden death, as an unwanted side effect, which has made hERG inhibition a central issue in both drug regulation and drug development ^[1]. hERG has also been associated with modulating the functions of some cells of the nervous system ^[2] and with establishing and maintaining cancer-like features in leukemic cells.^[3]

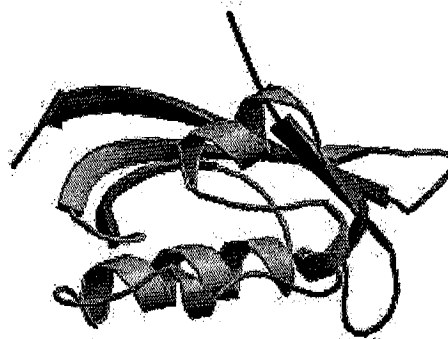
Contents

- 1 Physiological Function
- 2 Structure
- 3 Genetics
- 4 Drug interactions
- 5 The name
- 6 References
- 7 Further reading
- 8 See also
- 9 External links

Physiological Function

hERG forms the major portion of one of the ion channel proteins (the 'rapid' delayed rectifier current (*I_{Kr}*)) that conducts potassium (K^+) ions out of the muscle cells of the heart (cardiac myocytes), and this current is critical in correctly timing the return to the resting state (repolarization) of the cell membrane during the cardiac action potential.^[4] There is some controversy as to

Potassium voltage-gated channel,
subfamily H (eag-related), member 2



PDB rendering based on 1byw.

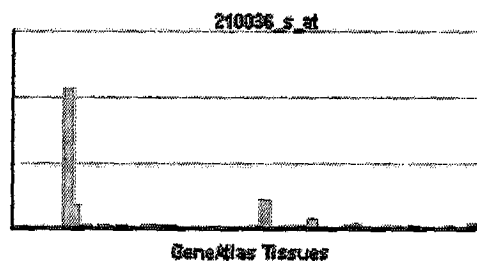
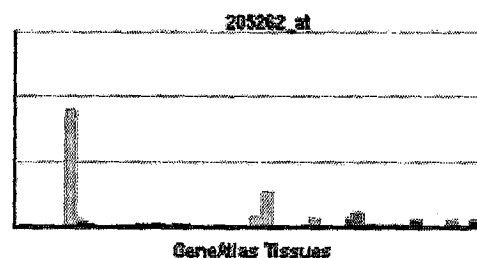
Available structures: 1byw, 1ujl

Identifiers

Symbols **KCNH2; ERG1; HERG; ERG1; Kv11.1; LQT2; SQT1**
External IDs **OMIM: 152427 MGI: 1341722 HomoloGene: 201**

Gene ontology [\[show\]](#)

RNA expression pattern



whether the channels conducting I_{Kr} include other subunits (e.g., beta subunits) or whether the channels include a mixture of different types (isoforms) of hERG, but when hERG is experimentally transferred into cells that previously lacked hERG (i.e., heterologous expression), a potassium ion channel is formed, and this channel has many signature features of the cardiac 'rapid' delayed rectifier current (I_{Kr}), [5][6][7] including I_{Kr} 's inward rectification that results in the channel producing a 'paradoxical resurgent current' in response to repolarization of the membrane.[8]

Structure

A detailed atomic structure for hERG based on X-ray crystallography is not yet available, so structural details for hERG are based on analogy with other ion channels, computer models, pharmacology, and mutagenesis studies. In the laboratory the heterologously expressed hERG potassium channel comprises 4 identical alpha subunits, which form the channel's pore through the plasma membrane. Each hERG subunit consists of 6 transmembrane alpha helices, numbered S1-S6, a pore helix situated between S5 and S6, and cytoplasmically located N- and C-termini. The S4 helix contains a positively charged arginine or lysine amino acid residue at every 3rd position and is thought to act as a voltage-sensitive sensor, which allows the channel to respond to voltage changes by changing conformations between conducting and non-conducting states (called 'gating'). Between the S5 and S6 helices there is an extracellular loop (known as 'the turret') and 'the pore loop', which begins and ends extracellularly but loops into the plasma membrane; the pore loop for each of the hERG subunits in one channel face into the ion-conducting pore and are adjacent to the corresponding loops of the 3 other subunits, and together they form the selectivity filter region of the channel pore. The selectivity sequence, SVGFG, is very similar to that contained in bacterial KcsA channels.[9] Although a full crystal structure for hERG is not yet available, a structure has been found for the cytoplasmic N-terminus, which was shown to contain a PAS domain that slows the rate of deactivation.[10]

Genetics

Abnormalities in this channel may lead to either Long QT syndrome (LQT2) (with loss of function mutations) or Short QT syndrome (with gain of function mutations), both clinical disorders stemming from ion channel dysfunction (so-called channelopathies) that can lead to the risk potentially fatal cardiac arrhythmias (e.g., *Torsades de pointes*), due to repolarisation disturbances of the cardiac action potential.[5][11] There are far more known hERG mutations described for long QT syndrome than for short QT syndrome.

Drug interactions

249
249

This channel is also sensitive to drug binding, as well as decreased extracellular potassium levels, both of which can result in decreased channel function and drug-induced (acquired) long QT syndrome. Among the drugs that can cause QT prolongation, the more common ones include antiarrhythmics (especially Class 1A and Class III), anti-psychotic agents, and certain antibiotics (including quinolones and macrolides).^[12]

Although there exist other potential targets for cardiac adverse effects, the vast majority of drugs associated with acquired QT prolongation are known to interact with the hERG potassium channel. One of the main reasons for this phenomenon is the larger inner vestibule of the hERG channel, thus providing more space for many different drug classes to bind and block this potassium channel.^[13]

Due to the awareness of the potential danger of such QT drugs the regulatory authorities issued recommendations for the establishment of cardiac safety during preclinical drug development: ICH S7B, The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals, issued as CHMP/ICH/423/02, adopted by CHMP in May 2005. Preclinical hERG studies should be accomplished in GLP environment.

The name

The hERG gene was first named and described in a paper by Jeff Warmke and Barry Ganetzky, then both at the University of Wisconsin.^[14] The hERG gene is the human homolog of the *Ether-à-go-go* gene found in the *Drosophila* fly; *Ether-à-go-go* was named in the 1960s by William D. Kaplan, now at the City of Hope Hospital in Duarte, California. When flies with mutations in the *Ether-à-go-go* gene are anaesthetised with ether, their legs start to shake, like the dancing then popular at the Whisky A Go-Go nightclub in West Hollywood, California.

References

- [^] Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* **440** (7083): 463–9. doi:10.1038/nature04710. PMID 16554806.
- [^] Chiesa N, Rosati B, Arcangeli A, Olivetto M, Wanke E (June 1997). "A novel role for HERG K⁺ channels: spike-frequency adaptation". *J. Physiol. (Lond.)* **501** (Pt 2): 313–8. PMID 9192303. PMC: 1159479. <http://www.jphysiol.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=9192303>. Overholt JL, Ficker E, Yang T, Shams H, Bright GR, Prabhakar NR (2000). "Chemosensing at the carotid body. Involvement of a HERG-like potassium current in glomus cells". *Adv. Exp. Med. Biol.* **475**: 241–8. PMID 10849664.
- [^] Arcangeli A (2005). "Expression and role of hERG channels in cancer cells". *Novartis Found. Symp.* **266**: 225–32; discussion 232–4. PMID 16050271.
- [^] Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* **440** (7083): 463–9. doi:10.1038/nature04710. PMID 16554806.
- ^{^ a b} Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT (1995). "A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel". *Cell* **81** (2): 299–307. doi:10.1016/0092-8674(95)90340-2. PMID 7736582.
- [^] Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, Robertson GA (July 1995). "HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family". *Science (journal)* **269** (5220): 92–5. PMID 7604285. <http://www.sciencemag.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=7604285>.
- [^] Robertson GA, Jones EM, Wang J (2005). "Gating and assembly of heteromeric hERG1a/1b channels underlying I(Kr) in the heart". *Novartis Found. Symp.* **266**: 4–15; discussion 15–8, 44–5. PMID 16050259.
- [^] Robertson GA (March 2000). "LQT2 : amplitude reduction and loss of selectivity in the tail that wags the HERG channel". *Circ. Res.* **86** (5): 492–3. PMID 10720408. <http://circres.ahajournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=10720408>.

280
250

9. ^ Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* **440** (7083): 463–9. doi:10.1038/nature04710. PMID 16554806.
10. ^ Morais Cabral JH, Lee A, Cohen SL, Chait BT, Li M, Mackinnon R (November 1998). "Crystal structure and functional analysis of the HERG potassium channel N terminus: a eukaryotic PAS domain". *Cell* **95** (5): 649–55. PMID 9845367. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674\(00\)81635-9](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674(00)81635-9).
11. ^ Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gartman E, Peterson DR, Benhorin J, Towbin JA, Keating MT, Priori SG, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Andrews ML, Feng C, Hall WJ, Medina A, Zhang L, Wang Z (2002). "Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel". *Circulation* **105** (7): 794–9. doi:10.1161/hc0702.105124. PMID 11854117.
12. ^ Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* **440** (7083): 463–9. doi:10.1038/nature04710. PMID 16554806.
13. ^ Milnes JT, Crociani O, Arcangeli A, Hancox JC, Witchel HJ (2003). "Blockade of HERG potassium currents by fluvoxamine: incomplete attenuation by S6 mutations at F656 or Y652". *Br J Pharmacol* **139** (5): 887–98. doi:10.1038/sj.bjp.0705335. PMID 12839862.
14. ^ Warmke JW, Ganetzky B (April 1994). "A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91** (8): 3438–42. PMID 8159766. PMC: 43592. <http://www.pnas.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=8159766>.

Further reading

- Vincent GM (1998). "The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death". *Annu. Rev. Med.* **49**: 263–74. doi:10.1146/annurev.med.49.1.263. PMID 9509262.
- Ackerman MJ (1998). "The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart". *Mayo Clin. Proc.* **73** (3): 250–69. PMID 9511785.
- Taglialatela M, Castaldo P, Pannaccione A, *et al.* (1998). "Human ether-a-gogo related gene (HERG) K⁺ channels as pharmacological targets: present and future implications". *Biochem. Pharmacol.* **55** (11): 1741–6. doi:10.1016/S0006-2952(98)00002-1. PMID 9714291.
- Bjerregaard P, Gussak I (2005). "Short QT syndrome: mechanisms, diagnosis and treatment". *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* **2** (2): 84–7. doi:10.1038/ncpcardio0097. PMID 16265378.
- Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, *et al.* (2006). "International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels". *Pharmacol. Rev.* **57** (4): 473–508. doi:10.1124/pr.57.4.10. PMID 16382104.

See also

- Voltage-gated potassium channel

External links

- "Voltage-Gated Potassium Channels: K_v11.1". *IUPHAR Database of Receptors and Ion Channels*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. <http://www.iuphar-db.org/IC/ObjectDisplayForward?objectId=109&familyId=16>.
- The HERG Association
- International Conference on Harmoniozation
- *Drosophila* flybase entry for *erg*

Retrieved from "<http://en.wikipedia.org/wiki/HERG>"

~~252~~ 252

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

Radicación No. 05052654

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/404

Concepto Técnico No. 746

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP2003/013372

Fecha de Presentación Internal.

2003/11/27

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

Descripción: Folios: 55 a 148

Reivindicaciones: Folios 25 a 43 como se radicó inicialmente
Folios 149 a 158 modificadas en fase nacional.
Folios 235 a 242

Rta. del Solicitante: Folios: 223 a 233

Prioridad: Fecha: 03/12/2002, país: US y número: 60/430.506

2. Objeto de la invención

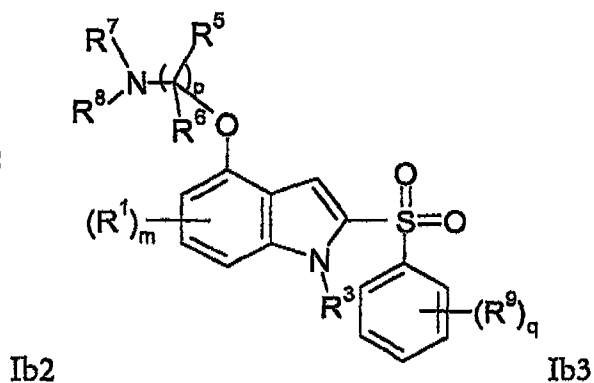
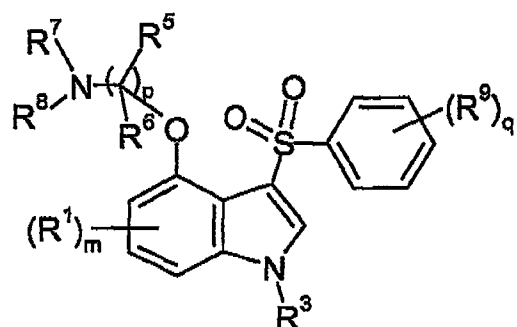
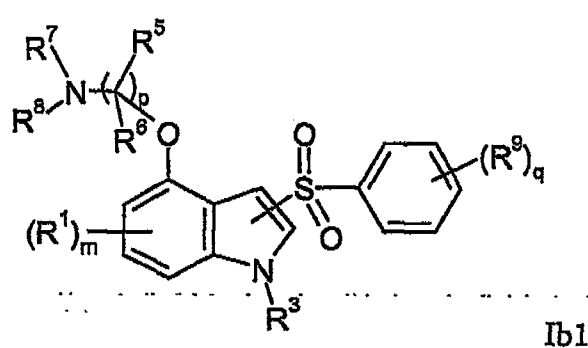
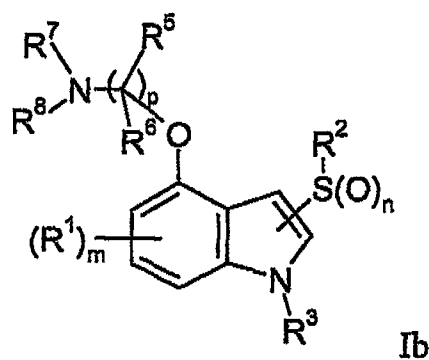
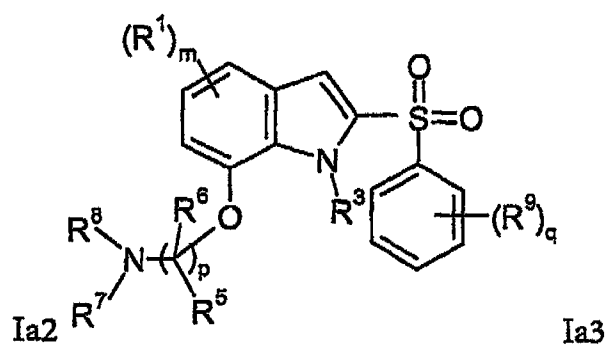
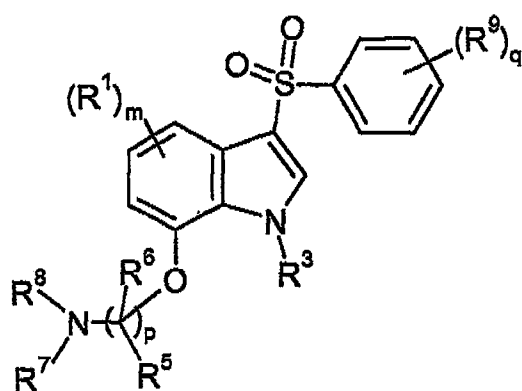
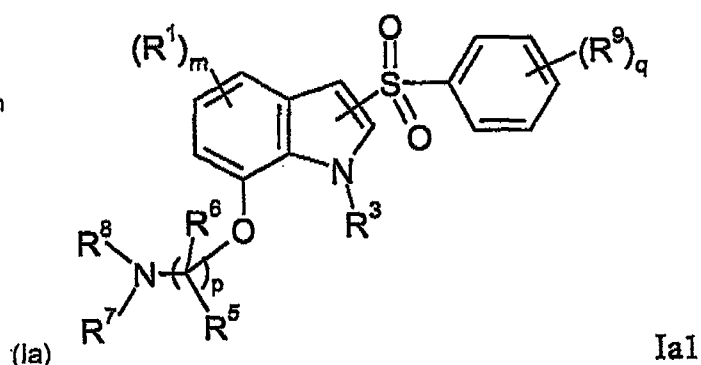
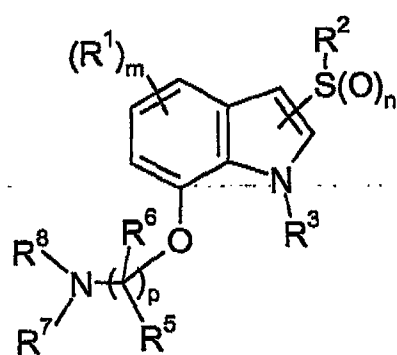
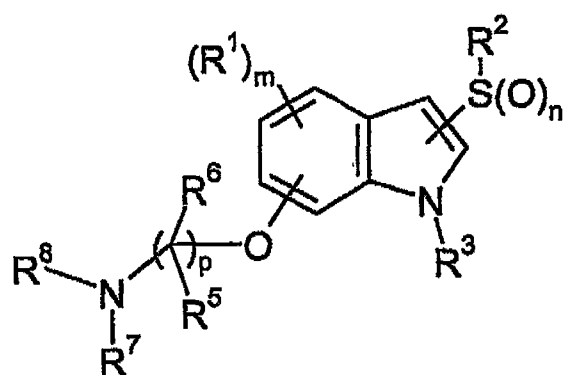
Título sugerido de la solicitud: Aminoalcoxiindoles como ligandos del receptor 5-HT6 para trastornos del SNC.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para modular el 5-HT2, 5-HT6 y otros receptores de la 5-HT en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central sin efectos laterales cardiovasculares por su inhibición de hERG marcadamente menor.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona aminoalcoxiindoles y composiciones asociadas.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/404

Reivindicaciones 1 - 12: Compuestos de las fórmulas generales I, Ia, Ia1, Ia2, Ia3, Ib, Ib1, Ib2, Ib3 de acuerdo a la fórmula (I),



Reivindicación 13: Composición que comprende el compuesto y un soporte.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

Descripción (artículo 28 D. 486)

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

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Realizadas las modificaciones al capítulo reivindicatorio según los requerimientos establecidos en el art. 45 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción por lo tanto cumple con el requisito de definición claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 03/12/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 02/059088	1-ARYL OR 1-ALKYLSULFONYLBENZAZOLE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS	1/08/2002
D ₂	WO 9808817	4-AMINOETHOXY INDOLES AS DOPAMIN D2 AGONISTS AND AS 5HT _{1A} LIGANDS	5/03/1998

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Se considera subsanada la objeción en cuanto al nivel inventivo de la reivindicación correspondiente al proceso ya que ha sido eliminada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

- No se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención.
- Por lo tanto es novedoso de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El problema técnico planteado en esta solicitud el cual es la necesidad de compuestos útiles para modular el 5-HT₂, 5-HT₆ y otros receptores de la 5-HT en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central sin efectos laterales cardiovasculares por su inhibición de hERG marcadamente menor, no resultaba obvio mediante lo conocido en el estado de la técnica ya que la sustitución del grupo sulfonilo en la posición 2 o 3 del anillo de indol reivindicada no fue sugerida por ninguna de las anterioridades encontradas, por el contrario el estado de la técnica muestra esta sustitución pero en la posición 1.

La actividad farmacológica del compuesto como antagonistas selectivos de los 5-HT₆ no se modificada con este cambio estructural lo cual es evidenciado según tabla 2 página 93 del capítulo descriptivo y folios 145-147 y además una muestra una inhibición marcadamente menor (9%, 5%, 3%) que los compuestos con el grupo sulfonilo en la posición 1 del anillo de indol (46%, 23%, 25%) evidenciada en los estudios adjuntados en la respuesta del solicitante, folios 241-242.

- Por lo tanto los compuestos reivindicados tienen nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 235 a 240 (folios: 1 - 13).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 746	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
------------------------------------	--

11
09/05