

Brigard & Castr
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

As. 83298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-077048- -00010-0000
Fec: 2006-08-04 17:13:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Evs: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

**REF: Expediente No. 00 077 048 – solicitud de patente de invención a favor de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

Respuesta a oficio No. 03330 del 23 de marzo de 2006

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY según lo acredita el documento presentado ante esa división, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 0413 notificado por fijación en lista de fecha 23 de marzo de 2006, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 20 de junio de 2006.

En atención a la objeciones del señor examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente con 1 – 17 reivindicaciones, las cuales no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud como se presentó originalmente, y reemplazan completamente el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

El señor examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 12 y 16, por lo tanto, y con el fin de superar la objeción del señor examinador, se ha corregido la fórmula estructural de la reivindicación 12, y así mismo se ha eliminado la reivindicación 16.

Prosigue el señor examinador objetando la unidad de invención de la presente solicitud, argumentando que las reivindicaciones 16 – 25 no comparte una misma

Brigard & Castr
Abogados

N

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

705
701

característica técnica con las reivindicaciones 1 – 14. Para superar la anterior objeción del señor examinador se han eliminado las reivindicaciones 16 – 25.

Por último, el señor examinador objeta la presente solicitud porque las reivindicaciones 26 – 28 no son patentables por tratarse de un método terapéutico para el tratamiento humano. En vista de lo cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base del nuevo capítulo reivindicatorio presentado ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 16-56 piso 9

Bogotá, Agosto 4 de 2006

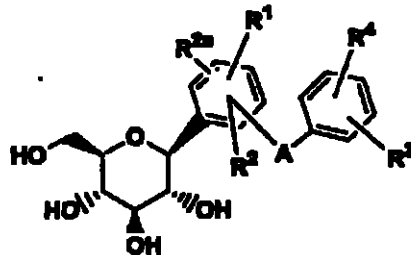
MEV/yg

anexos

1 706
702

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^3 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{51} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, COR^{5b} , $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5b})R^{6d}$, $-CONR^{6e}R^{6f}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO_2 , ó R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden

4 ~~707~~
703

contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} y R⁵ⁱ son independientemente alquilo;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

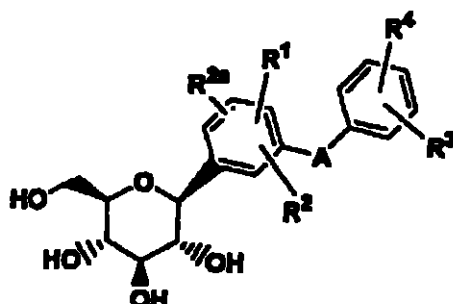
A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

con la condición de que A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R¹, R² y R^{2a} es OH o OR⁵, entonces, al menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂, y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, CH(OR^{5b})R^{6d}, CH(OH)R^{6c}, COR^{6b}, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo.

2. El compuesto como se define en la reivindicación 1, con la condición de que cuando A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 ó 3 ó A es O, y al menos uno de R¹, R², R^{2a}, R³ y R⁴ es OH o OR⁵, entonces al menos uno de R¹, R² y R^{2a} son CF₃, OCF₃, o OCHF₂, y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, OCHF₂, OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, -CH(OR^{5b})R^{6d}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo o halógeno.

708
704

3. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



4. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque A es $(CH_2)_n$.

5. El compuesto como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque A es CH_2 , ó 0 ó S.

6. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque A es CH_2 , ó 0 ó S;

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados a partir de H, alquilo inferior, halógeno, OR^5 , o $OCHF_2$, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} son H y el otro es alquilo inferior, halógeno, OR^5 , o $OCHF_2$;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior, OR^{5a} , $-OCHF_2$, $-SR^{5a}$, OH, $-CO_2R^{5b}$, $-3,4-OCH_2O-$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5b})R^{6d}$,

6

709
705

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CF}_3, \text{R}^{5c} - \text{C} - \text{NH} - \end{array}$$

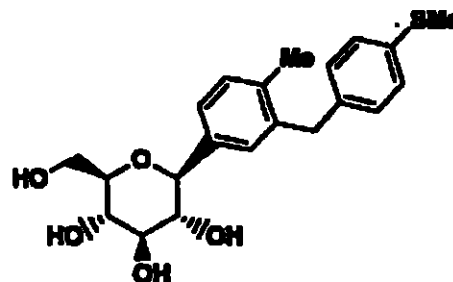
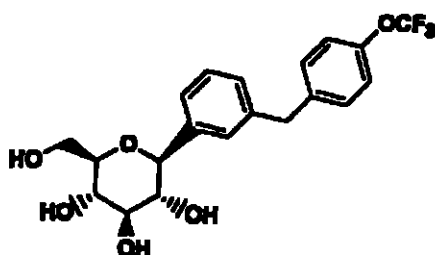
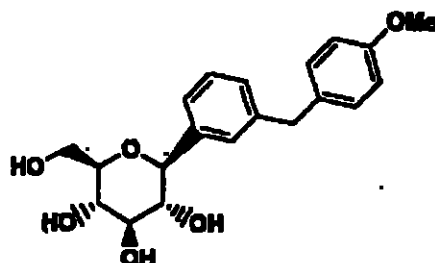
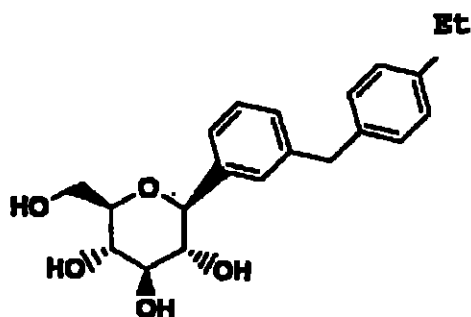
, -SOR^{5e}, SO₂R^{5g}, arilo, -
NHSO₂Arilo, -NHSO₂R^{5d}, CO₂H, tiadiazol, tetrazol, -CH₂O
arilo, -OCF₃, Oarilo, o H.

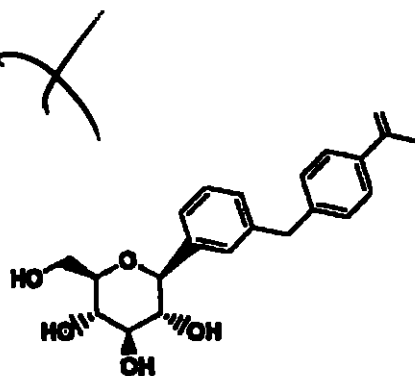
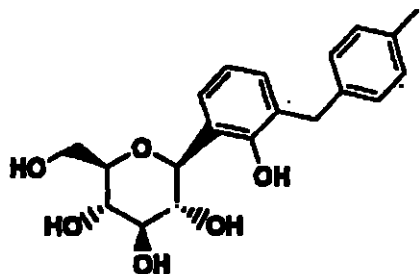
7. El compuesto como se define en la reivindicación 6, caracterizado porque A es CH₂, R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, R² y R^{2a} son cada uno H, R³ es H, R⁴ es alquilo inferior, COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5b})R^{6d}, R^{5a}O, -OCHF₂, OCF₃, o SR^{5e}.

8. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque A es CH₂, R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y R⁴ es alquilo inferior; R^{5a}O, -OCHF₂, o -SR^{5e}.

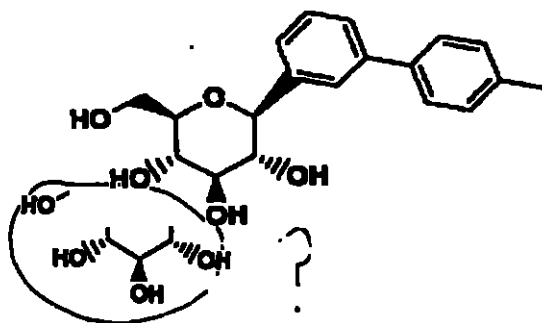
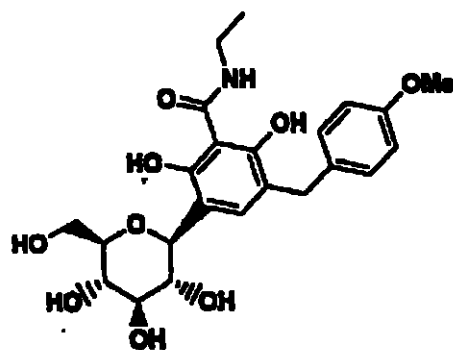
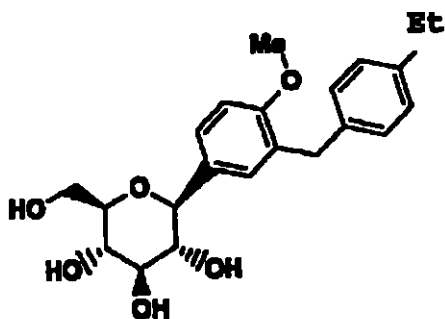
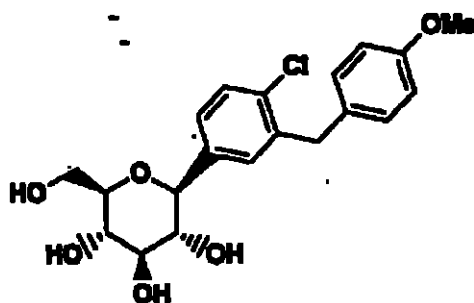
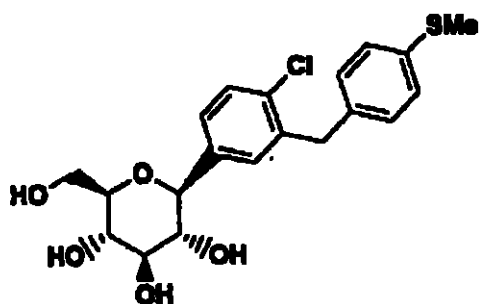
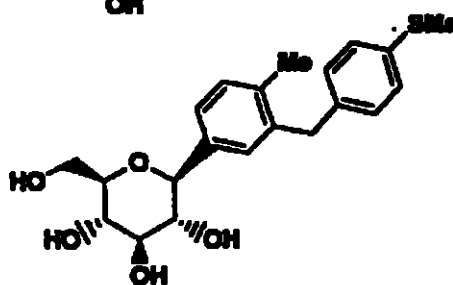
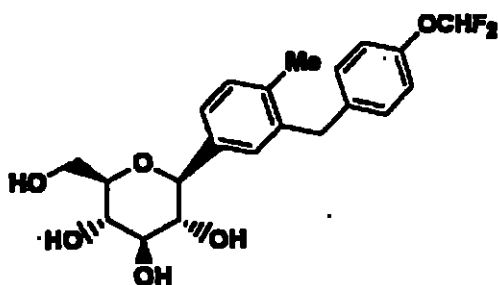
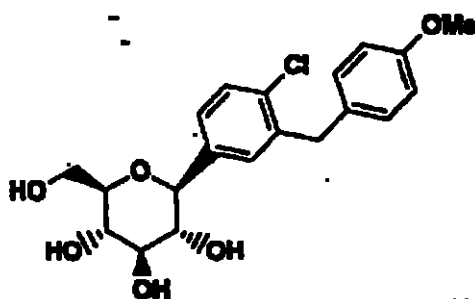
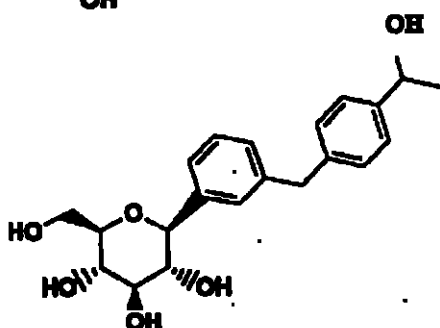
9. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque R⁴ es 4-C₂H₅.

10. El compuesto como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque la estructura





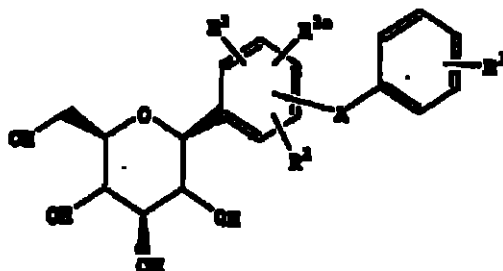
710
706



6

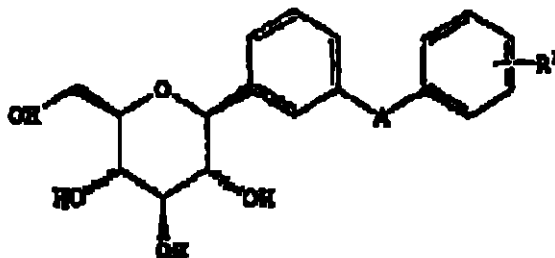
7H
707

11. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura expuesta siguiente:



en donde A es CH₂ y meta para el glucosido, R¹, R² y R³ son cada uno H, y R³ es como sigue: 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-tiadiazol, 4-tetrazol, 4-OCH₂Ph-4'-CN, 4-OCF₃, 4-isopropilo, 2-isopropilo, 4-O-n-propilo, 4-tetrazol-1'-Me, 4-Oph, 4-n-propil, 4-n-butil, 4-SO₂Et, 4-SO₂-n-propilo, 4-SO₂Ph, o 4-SOMe.

12. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



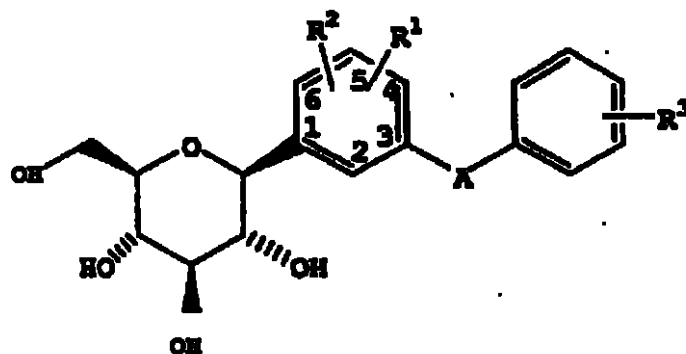
Donde

α

712
708

<u>A:</u>	<u>R³:</u>
Enlace	H
Enlace	3-Me
Enlace	4-MeO
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	4-Me
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	4-Me
(CH ₂) ₃	3-Me
Enlace (enlace para)	H
CH ₂ (enlace orto)	H
CH ₂ (enlace orto)	4-Et
O	4-Me
S	4-Me.

13. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



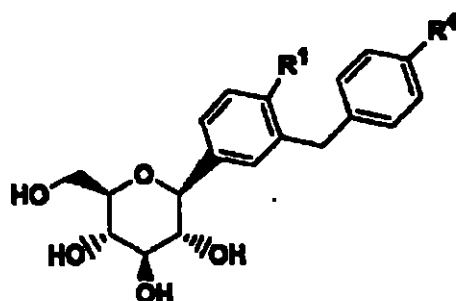
Donde

10

7/3
209

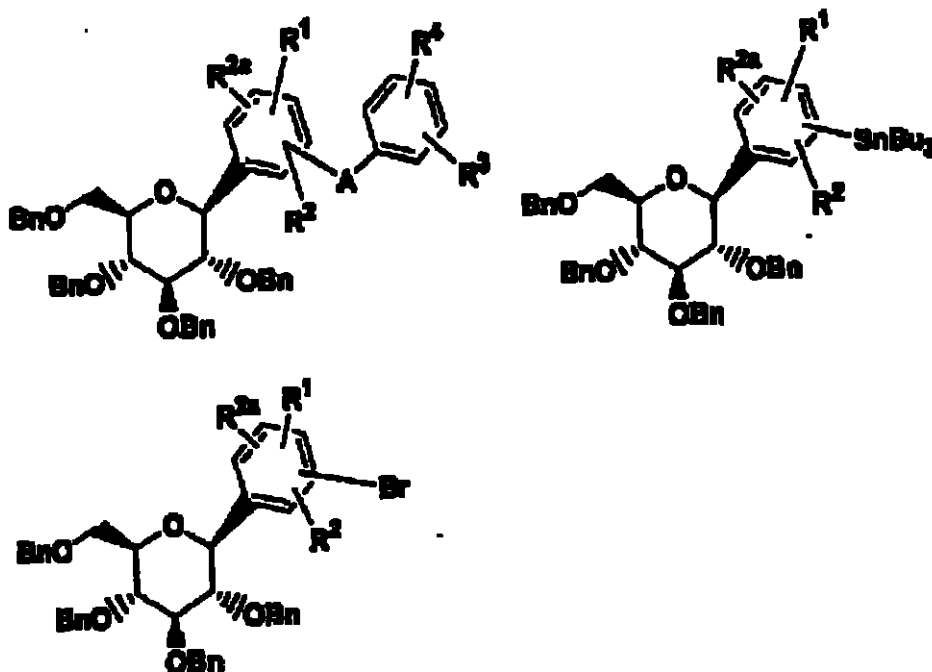
<u>A:</u>	<u>R¹:</u>	<u>R²:</u>	<u>R³:</u>
CH ₂	2-Me	H	4-Et
CH ₂	4-Me	H	4-Et
CH ₂	4-Me	H	4-SO ₂ Me
CH ₂	4-Me	H	4-OH
CH ₂	4-Me	H	4-S(O)Me
CH ₂	4-Me	H	4-F
CH ₂	4-Me	H	4-Cl
CH ₂	4-Me	H	4-Me
CH ₂	4-Me	H	H
CH ₂	4-Me	6-Me	4-OMe
CH ₂	4-F	H	4-OMe
CH ₂	4-Cl	H	4-SOMe
CH ₂	4-Cl	H	4-SO ₂ Me
CH ₂	4-Cl	H	4-OCHF ₂
CH ₂	4-et	H	4-OMe
CH ₂	4-iPr	H	4-OMe
CH ₂	4-iPr	H	4-SMe
CH ₂	4-iPr	H	4-SO ₂ Me
CH ₂	4,5-OCH ₂ O	H	4-Et
CH ₂	5-Me	H	4-Et
CH ₂	5-Me	6-Me	4-OMe
CH ₂	6-Me	H	4-Et

14. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo, farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto que tiene la estructura



Caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{51} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están

12 10/15
7/11

unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a}, Oarilo, OCH₂arilo, alquilo, cicloalquilo, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR^{6a}R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} y R⁵ⁱ son independientemente alquilo inferior;

R⁶ y R^{6a}, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

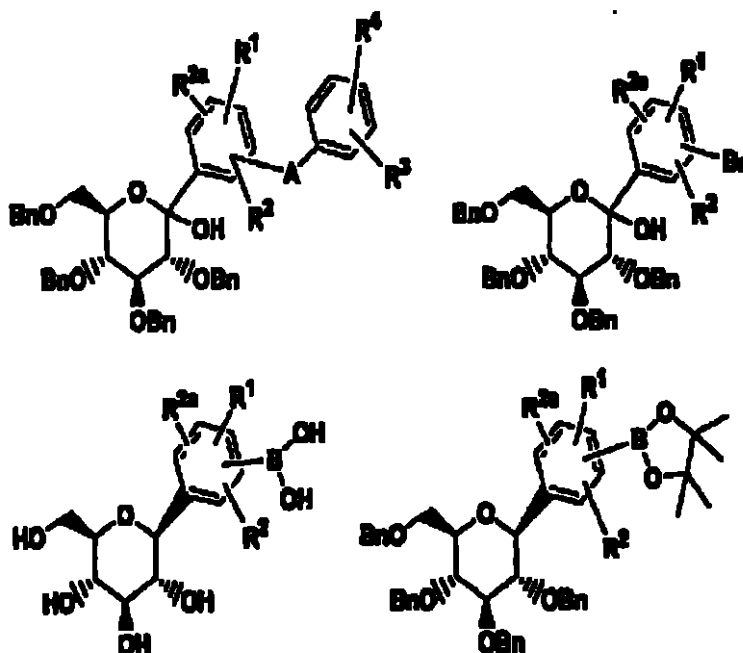
A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo, con la condición de que A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R¹, R², R^{2a}, R³ y R⁴ es OH o OR⁵, entonces, al menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂, y/o al menos uno de R³ y R⁴

17

716
712

es CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 , $-\text{CH}(\text{OR}^{5b})\text{R}^{6d}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$, COR^{6b} , $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5b}$, $-\text{NHCOR}^{5c}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$, $-\text{NHSO}_2\text{arilo}$, arilo , $-\text{SR}^{5a}$, $-\text{SOR}^{5e}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{arilo}$ o halógeno;

O un compuesto de la estructura



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH , OR^5 , alquilo, CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 , SR^{51} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH , OR^{5a} , Oarilo , OCH_2arilo , alquilo inferior, cicloalquilo, CF_3 , $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5b}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}^6\text{R}^{6a}$, $-\text{NHCOR}^{5c}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$, $-\text{NHSO}_2\text{arilo}$, arilo , $-\text{SR}^{5a}$, $-\text{SOR}^{5e}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{arilo}$ o halógeno;

11

12 ~~717~~
713

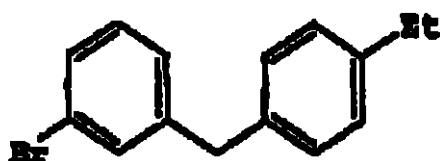
SO_2R^{5g} , $-\text{SO}_2\text{arilo}$, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO_2 , ó R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5i} son independientemente alquilo inferior;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

A es O, S, NH o $(\text{CH}_2)_n$ en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

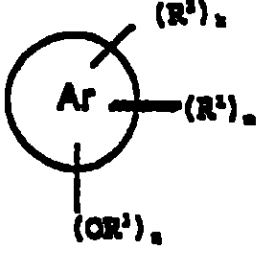
17. Un compuesto que tiene la estructura:



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07H 7/04, A61K 31/70	A1	(11) International Publication Number: WO 98/31697 (43) International Publication Date: 23 July 1998 (23.07.98)
(21) International Application Number: PCT/US98/00701 (22) International Filing Date: 14 January 1998 (14.01.98) (30) Priority Date: 08/784,006 15 January 1997 (15.01.97) US (71) Applicant: SANKYO COMPANY, LIMITED [JP/JP]; 5-1, Nihonbashi-Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103 (JP). GLYCOMED INCORPORATED [US/US]; 9393 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US). (72) Inventors: SATO, Susumu; Sanryo Company, Limited, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (JP). KURIBAYASHI, Takashi; Sanryo Company, Limited, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (JP). USHIYAMA, Shigeru; Sanryo Company, Limited, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (JP). YASUMOTO, Takashi; Sanryo Company, Limited, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (JP). TANZAWA, Kaubiko; Sanryo Company, Limited, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (JP). TAKAHASHI, Mamaki; Sanryo Company, Limited, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140 (JP).		(74) Agents: WOLFF, Jessica, R. et al.; Lyon & Lyon LLP, Suite 4700, 633 West Fifth Street, Los Angeles, CA 90071-2066 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.
(54) Title: ARYL C-GLYCOSIDE COMPOUNDS AND SULFATED ESTERS THEREOF (57) Abstract An aryl C-glycoside of formula (I), wherein R^1 is a natural or artificial monosaccharide having an α or β bond or a disaccharide, trisaccharide or tetrasaccharide of the monosaccharide; m is 1 to 4; Ar is an aromatic or heterocyclic aromatic; R^2 is hydrogen, hydroxy, amino, halogen, carboxy or a straight, branched or cyclic alkyl; k is 1 to 4; and n is 1 to 4. The aryl C-glycoside can be used in the treatment or prevention of inflammatory diseases, autoimmune diseases, infections, cancer and cancer metastasis, reperfusion disorders, thrombosis, ulcer, wounds and oncoporosis.  (I)		

D₁

714

749
715

The compound of the present invention can be used to treat and/or prevent the following diseases and conditions:

rheumatoid arthritis, asthma, allergy, psoriasis, osteoarthritis, septic shock, transplanted tissue rejection reaction, reperfusion disorders, adult dyspnea syndrome, ischemia, ulcerative colitis, atherosclerosis, thrombosis, ulcer, infections, cancer, cancer metastasis, wounds, osteoporosis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, and diabetes mellitus.

The present invention will now be described by the following non-limiting examples.

Example 1

[3-(β -L-Fucopyranosyl)-2-methoxyphenyl]acetic acid

Example 1(a)

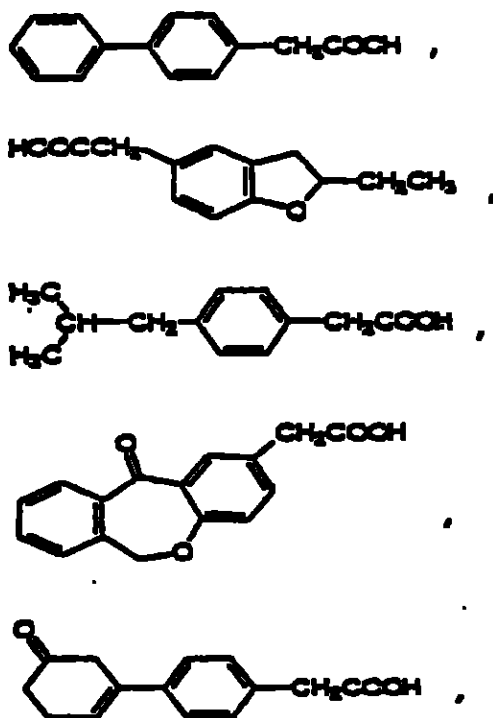
Methyl 2-methoxy-3-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -L-fucopyranosyl)phenylacetate

Under an argon gas atmosphere, a 1M methylene chloride solution (9ml, 9mmol) of tin(IV) chloride was added to a reaction mixture of methyl 2-methoxy-phenylacetate (1.08g, 6mmol), L-fucose 1,2,3,4-tetraacetate (996mg, 3mmol), and silver trifluoroacetate (990mg, 4.5mmol) in methylene chloride (30ml) at 0°C. After being stirred for 18 hours at room temperature, the reaction was quenched by adding water. The insoluble material was filtered off through a celite pad, and the filtrate was washed by a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate, then evaporated under reduced pressure. Purification was carried out by column chromatography with ethyl acetate/hexane (1/3) which afforded 902mg (66.5%) of the titled compound.

720
715Claims

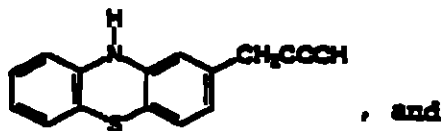
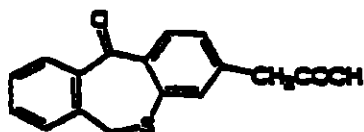
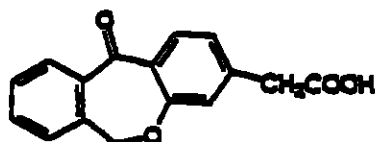
1. An aryl C-glycoside compound comprising an aryl part and a glycosyl part, wherein the aryl part represents a phenyl acetic acid moiety which provides an anti-inflammation effect, which is unsubstituted or substituted with more than one 1'-glycosyl compound and the glycosyl part represents a natural or artificial monosaccharide having an α or β bond, or a disaccharide, a trisaccharide or a tetrasaccharide of said monosaccharide, said saccharides being unsubstituted or substituted by at least with a carboxyalkyl group or an acyl group; or a sulfate ester thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The aryl C-glycoside of claim 1, wherein the aryl part is selected from the group consisting of

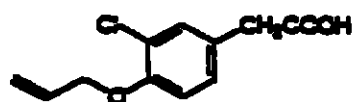


251

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

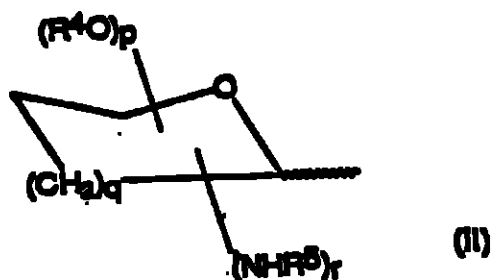


, and



3. The aryl C-glycoside of claim 1, wherein the 1'-glucosyl part is a monosaccharide of the following formula

5 (II):



(II)

10 wherein R⁴ is a hydrogen atom, a carboxyalkyl group or an acyl group;

R⁵ is a hydrogen atom or an acyl group;

p is an integer of 1 to 5;

q is an integer of 1 or 2; and

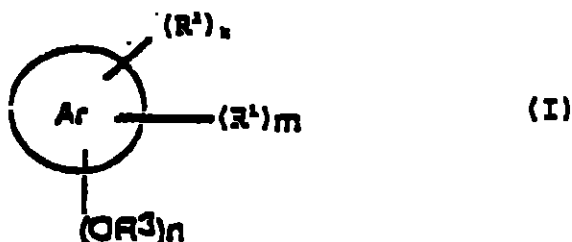
252

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

722
- 717

r is 0 or 1.

4. An aryl C-glycoside of the following formula (I)



5

wherein R^1 is a saccharide which is a natural or artificial monosaccharide having an α or a β bond or a disaccharide, a trisaccharide or a tetrasaccharide of said monosaccharide, said saccharide being unsubstituted or substituted by at least with
10 a carboxyalkyl group or an acyl group;

m is an integer of 1 to 4;

(Ar) is an aromatic or heterocyclic aromatic group;

R^2 is a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a halogen atom, a carboxy group, or a straight, branched or
15 cyclic alkyl group which is unsubstituted or substituted with an oxo group, a hydroxy group, a carboxy group, a carboximide group, or a sulfonic acid group, or R^2 is cyclized with the

(Ar) to form a condensed ring group;

k is an integer of 1 to 4, when k is 2 to 4, the atom or
20 groups representing R^2 are the same or different;

R^3 is a hydrogen atom, an alkyl group or an acyl group; and

n is an integer of 1 to 4;

or a sulfate ester thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

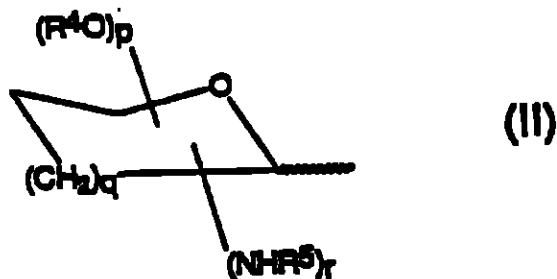
25

5. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R^1 is a natural or artificial monosaccharide having an α or β bond, which is unsubstituted or substituted by a carboxylalkyl group or an acyl group.

253

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

6. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R^1 is a monosaccharide of the following formula (II):



5

wherein R^4 is a hydrogen atom, a carboxyalkyl, group or an acyl group;

R^5 is a hydrogen atom or an acyl group;

10 p is an integer of 1 to 5;

q is an integer of 1 or 2; and

r is 0 or 1.

7. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R^1 is a natural monosaccharide having an α bond or a β bond.

15 8. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R^1 is selected from the group consisting of glucose, glucosamine, galactose, galactosamine, fucose, mannose, sialic acid, ribose, rhamnose, xylose, arabinose, lyxose, 2-deoxygalactose, 2-deoxyglucose, fructose, sorbose, allose, altrose, talose,
20 tagatose, glucronic acid, galacturonic acid, lactose, maltose, cellobiose, gentiobiose, melibiose, maltotriose and maltotetraose.

9. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein Ar is an aromatic having 6 to 18 carbon atoms or a 5 to 14-membered

724
- 719

aromatic heterocyclic having 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur and nitrogen.

10. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein Ar is an aromatic group having 6 to 12 carbon atoms.

5 11. The aryl C-glycoside of claim 5, wherein Ar is an aromatic group having 6 to 12 carbon atoms.

12. The aryl C-glycoside of claim 6, wherein Ar is an aromatic group of 6 to 12 carbon atoms.

10 13. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein Ar is selected from the group consisting of a benzene ring, a naphthalene ring, an anthracene ring, a phenanthrene ring, an indene ring, a fluorene ring, a stilbene ring, an indane ring, a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring, a 9,10-dihydroanthracene ring, a biphenyl, a diphenylmethane, a diphenylethane and a
15 diphenyl ether.

14. The aryl C-glycoside of claim 5, wherein Ar is selected from the group consisting of a benzene ring, a naphthalene ring, an anthracene ring, a phenanthrene ring, an indene ring, a fluorene ring, a stilbene ring, an indane ring,
20 a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring, a 9,10-dihydroanthracene ring, a biphenyl, a diphenylmethane, a diphenylethane and a diphenyl ether.

15. The aryl C-glycoside of claim 6, wherein Ar is selected from the group consisting of a benzene ring, a naphthalene ring, an anthracene ring, a phenanthrene ring, an
25 indene ring, a fluorene ring, a stilbene ring, an indane ring,

255

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

725

- 720

a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring, a 9,10-dihydroanthracene ring, a biphenyl, a diphenylmethane, a diphenylethane and a diphenyl ether.

16. The aryl C-glycoside of claim 8, wherein Ar is
- 5 selected from the group consisting of benzene, naphthalene, anthracene, phenanthrene, indene, fluorene, stilbene, indan, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, 9,10-dihydroanthracene, 9,10-dihydrophenanthrene, estradiol, biphenyl, diphenylmethane, diphenylethane, diphenyl ether, xanthene, furan, benzofuran,
- 10 dibenzofuran, chromanone, flavone, flavonone, thiopene, thianaphthene, pyrrole, pyrazole, imidazole, oxazole, isoxazole, isothiazole, thiazole, 1,2,3-oxadiazole, triazole, tetrazole, thiadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, purazine, indole, indazole, purine, quinoline, isoquinoline,
- 15 phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, pteridine, carbozole, carboline, phenanthridine and acridine.

17. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R^2 is a straight, branched or cyclic alkyl group which is unsubstituted
- 20 or is substituted by at least with an oxo group, a hydroxy group, a carboxy group or a sulfonic acid group, and when R^1 represents a straight, branched or cyclic alkyl group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed group.

18. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R^2 is a
- 25 straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed ring group.

726

721

19. The aryl C-glycoside of claim 5, wherein R² is a straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed group.
- 5 20. The aryl C-glycoside of claim 6, wherein R² is a straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed ring group.
- 10 21. The aryl C-glycoside of claim 10, wherein R² is a straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed ring group.
- 15 22. The aryl C-glycoside of claim 11, wherein R² is a straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed ring group.
- 20 23. The aryl C-glycoside of claim 12, wherein R² is a straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group, which optionally is cyclized with the Ar group to a condensed ring group.
- 25 24. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R² is a straight or branched alkyl group which is substituted by at least with a carboxy group or a sulfonic acid group.

327
- 722

25. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R² is a cyclic alkyl group which is substituted by at least with an oxo group, a carboxy group or a sulfonic acid group.

26. The aryl C-glycoside of claim 5, wherein R² is a cyclic alkyl group which is substituted by at least with an oxo group, a carboxy group or a sulfonic acid group.

27. The aryl C-glycoside of claim 6, wherein R² is a cyclic alkyl group which is substituted by at least with an oxo group, a carboxy group or a sulfonic acid group.

28. The aryl C-glycoside of claim 10, wherein R² is a cyclic alkyl group which is substituted by at least with an oxo group, a carboxy group or a sulfonic acid group.

29. The aryl C-glycoside of claim 11, wherein R² is a cyclic alkyl group which is substituted by at least with an oxo group, a carboxy group or a sulfonic acid group.

30. The aryl C-glycoside of claim 12, wherein R² is a cyclic alkyl group which is substituted by at least with an oxo group, a carboxy group or a sulfonic acid group.

31. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein m is an integer of 1 to 2.

32. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein m is 1.

33. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein k is 1 or 2 and when k is not 1, R² is the same or different.

34. The aryl C-glycoside of claim 4, wherein R³ is a hydrogen atom, a C₁-C₁₀ alkyl group or a C₁-C₁₀ acyl group.

258

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

728
- 723

35. The aryl C-glycoside of claim 4, R³ is a hydrogen atom or a C₁-C₁₀ alkyl group.

36. The aryl C-glycoside of claim 4, n is an integer of 1 to 2.

5 37. The aryl C-glycoside of claim 4, which is [2-(β-L-fucopyranosyl)-3,4,5-trimethoxyphenyl]acetic acid.

38. The aryl C-glycoside of claim 4, which is [3-(β-L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]acetic acid.

10 39. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 1-(3-β-L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanecarboxylic acid.

40. The aryl C-glycoside of claim 4, which is [3-(β-L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]butyric acid.

41. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 1-[3-(β-D-galactopyranosyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanecarboxylic acid.

15 42. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 1-[4-methoxy-3-(β-L-rhamnopyranosyl)phenyl]cyclohexanecarboxylic acid.

43. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 1-[4-methoxy-3-(β-D-xylopyranosyl)phenyl]cyclohexanecarboxylic acid.

20 44. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 6-(β-L-fucopyranosyl)-1,3-dimethoxy-4-(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)benzene.

729
- 724

45. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 1-(β -L-fucopyranosyl)-2,6-dimethoxy-5(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)naphthalene.

46. The aryl C-glycoside of claim 4, which is 2,6-dimethoxy-1-(sodium β -D-galactopyranosyl 2,3,4,6-tetrasulfate)-5-(sodium β -L-fucopyranosyl 2,3,4-trisulfate)naphthalene.

47. A pharmaceutical composition for treating or preventing an inflammatory disease, an autoimmune disease, an infection, a cancer, a reperfusion disorder, a thrombosis, an ulcer, a wound or osteoporosis comprising a pharmaceutically effective amount of the aryl C-glycoside of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient.

48. The pharmaceutical composition of claim 47, wherein the aryl C-glycoside is selected from the group consisting of

15 [2-(β -L-fucopyranosyl)-3,4,5-trimethoxyphenyl] acetic acid,

[3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]acetic acid,

1-[3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl] cyclohexanecarboxylic acid,

20 [3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]butyric acid,

1-[3-(β -D-galactopyranosyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

1-[4-methoxy-3-(β -L-rhamnopyranosyl)phenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

25 1-[4-methoxy-3-(β -D-xylopyranosyl)phenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

6-(β -L-fucopyranosyl)-1,3-dimethoxy-4-(5-acetamido-3,5-dideoxy-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid)benzene,

730
- 725

1-(β -L-fucopyranosyl)-2,6-dimethoxy-5(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid) naphthalene, and

2,6-dimethoxy-1-(sodium β -D-galactopyranosyl 2,3,4,6-tetrasulfate)-5-(sodium β -L-fucopyranosyl 2,3,4-trisulfate) naphthalene.

49. A method for treating an inflammatory disease, an autoimmune disease, an infection, a cancer, a reperfusion disorder, a thrombosis, an ulcer, a wound or osteoporosis in a mammal comprising administering to a mammal a pharmaceutically effective amount of the aryl C-glycoside of claim 1, either alone, or in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient.

50. The method of claim 49, wherein the aryl C-glycoside is selected from the group consisting of

[2-(β -L-fucopyranosyl)-3,4,5-trimethoxyphenyl]acetic acid,
[3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]acetic acid,
1-(3- β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl] cyclohexane-carboxylic acid,
[3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]butyric acid,
1-[3-(β -D-galactopyranosyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexane-carboxylic acid,
1-[4-methoxy-3-(β -L-rhamnopyranosyl)phenyl]cyclohexane-carboxylic acid,
1-[4-methoxy-3-(β -D-xylopyranosyl)phenyl]cyclohexane-carboxylic acid,
6-(β -L-fucopyranosyl)-1,3-dimethoxy-4-(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid) benzene,

261

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

1-(β -L-fucopyranosyl)-2,6-dimethoxy-5(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid) naphthalene, and

2,6-dimethoxy-1-(sodium β -D-galactopyranosyl 2,3,4,6-tetrasulfate)-5-(sodium β -L-fucopyranosyl 2,3,4-trisulfate) naphthalene.

51. A method for preventing an inflammatory disease, an autoimmune disease, an infection, a cancer, a reperfusion disorder, a thrombosis, an ulcer or osteoporosis in a mammal comprising administering to a mammal a pharmaceutically effective amount of the aryl C-glycoside of claim 1, either alone, or in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient.

52. The method of claim 51, wherein the aryl C-glycoside is selected from the group consisting of

[2-(β -L-fucopyranosyl)-3,4,5-trimethoxyphenyl]acetic acid,

[3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]acetic acid,

1-[3- β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

[3-(β -L-fucopyranosyl)-4-methoxyphenyl]butyric acid,

1-[3-(β -D-galactopyranosyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

1-[4-methoxy-3-(β -L-rhamnopyranosyl)phenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

1-[4-methoxy-3-(β -D-xylopyranosyl)phenyl]cyclohexanecarboxylic acid,

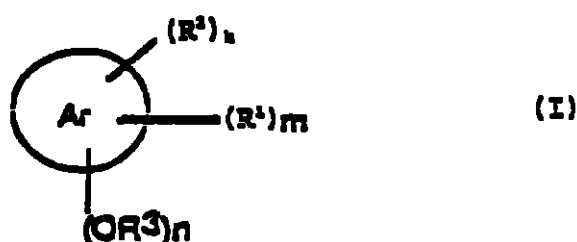
6-(β -L-fucopyranosyl)-1,3-dimethoxy-4-(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid) benzene,

732
- 727.

1-(β -L-fucopyranosyl)-2,6-dimethoxy-5(5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonic acid) naphthalene, and

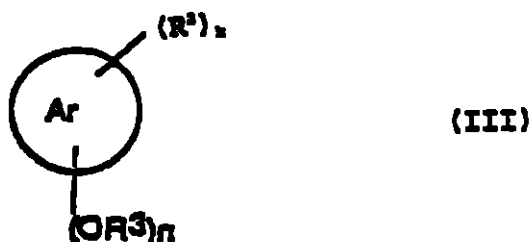
2,6-dimethoxy-1-(sodium β -D-galactopyranosyl 2,3,4,6-tetrasulfate)-5-(sodium β -L-fucopyranosyl 2,3,4-trisulfate) naphthalene.

53. A process for the preparation of a compound of the following formula (I):



10

in which R^1 , R^2 , R^3 , (Ar), k , n and m are as defined in claim 5, which process comprises reacting a compound of the following formula (III):



15

in which R^2 , R^3 , (Ar), k and n are as defined in claim 5, with a compound of the following formula (IV):



20 wherein R^1 is as defined in claim 5 and X is a leaving group,

263

SUBSTITUTE SHEET (rule 26)

733

728

in the presence of a mixed catalyst of at least one Lewis acid and at least one silver or mercury salt of trifluoromethane sulfonic acid or trifluoroacetic acid.

54. The method of claim 53, wherein the Lewis acid is
5 selected from the group consisting of tin tetrachloride and gallium tetrachloride.

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

www.pubmed.gov

My NCBI [?] [Sign In] [Registered]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Books

Search

PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display AbstractPlus

Show 20

Sort by

Send to

All: 1

Review: 0

☐ 1: Chem Pharm Bull (Tokyo). 1996 Jun;44(6):1174-80.

Links

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept.**Taufihara K, Hongu M, Saito K, Inamasu M, Arakawa K, Oku A, Matsumoto M.**Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd.,
Saitama, Japan.

Based on our new concept that inhibitors of the Na(+)-glucose cotransporter (SGLT) would be useful as antidiabetics, 4'-dehydroxyphlorizin derivatives 1a-f were designed, synthesized, and examined for various pharmacological properties related to antidiabetic activity. In normal rats, 1a, e and phlorizin showed a strong SGLT-inhibitory effect and significantly increased urinary glucose on intraperitoneal administration at 10 mg/kg, though only 1a resulted in excretion of large quantities of urinary glucose on oral administration at 100 mg/kg. Compounds 1a, e, and phlorizin markedly inhibited glucose uptake in the small intestine during enteric perfusion in normal rats. Compound 1a had a significant reducing effect on blood glucose in the glucose tolerance test in mice when administered orally and also lowered blood glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. The aglycons 2a, e of 1a, e, and 1a showed weak inhibitory effects on the facilitated glucose transporter-1 (GLUT-1) in human erythrocytes, while phloretin had a strong inhibitory effect on GLUT-1. Compound 1a caused no apparent renal damage in rats when administered orally at 1 g/kg for 4 successive weeks. Thus, 1a was considered to be a promising candidate as a lead compound for antidiabetics of a new type, and was selected for further pharmacological evaluation.

PMID: 8814948 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Display AbstractPlus

Show 20

Sort by

Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

Related Links

Na(+)-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted at the OH groups of the glucose moiety. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1998

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1998

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1998

Antidiabetic effect of T-1095, an inhibitor of Na(+)-glucose cotransporter, in neonatally streptozotocin-treated mice. *Pharmacol Ther*. 2000

Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na(+)-glucose cotransporter inhibitor T-1095. *Pharmacol Ther*. 2001

See all Related Articles...

Dec 18 2006 06:34:27

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

www.pubmed.gov

My NCBI [?] [2]
[Sign In] [Register]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Books

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display AbstractPlus

Show 20

Sort by

Send to

All: 1

Review: 0

[X]

☐ 1: Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Jan;46(1):22-33.

Links

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives.**Hongu M, Tanaka T, Funami N, Saito K, Arakawa K, Matsumoto M, Tsujihara K.**Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Sanyaku Co., Ltd.,
Saitama, Japan.

A novel series of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives was synthesized and the effects of these compounds on urinary glucose excretion were evaluated in rats. There was a strict structural requirement for activity. Introduction of a small substituent or a flat ring at the 3- and/or the 4-position on the A ring was permissible, but any change at the bridge part between the A and B rings or in the sugar moiety resulted in complete loss of activity. The 6'-OH group on the B ring was also necessary, and even small structural modifications of the 6'-OH group reduced the activity considerably. Among the compounds synthesized, the 5-benzofuryl derivative 25 was the most potent and was selected as a new lead for further structure-activity relationship investigations.

PMID: 9468634 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related Links

Na(+)-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted at the C-6 position. [Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998]

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted at the C-6 position. [Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998]

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety. [Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998]

Pyrazole-O-glucosides as novel Na(+)-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. [Bioorg Med Chem Lett. 2003]

Glycosylated dihydrochalcones as potent and selective sodium glucose co-transporter (SGLT) inhibitors. [Bioorg Med Chem Lett. 2004]

See all Related Articles...

Display AbstractPlus

Show 20

Sort by

Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

Dec 18 2006 06:34:27



PubChem

National
Library
of Medicine

PubMed

Entrez

Structure

GenBank

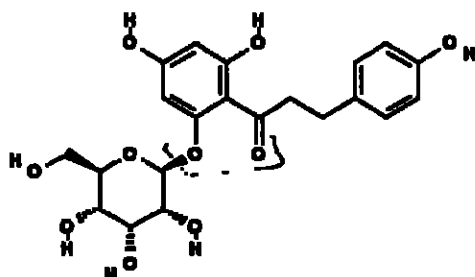
PubChem

Help

Search PubChem Compound

GO

Compound Summary:



CID: 6072

NLM Toxicology: Link

Substances:

All: 25 Links

Same: 24 Links

Mixture: 1 Link

Related Compounds:

Same, Connectivity: 6 Links

Similar Compounds: 1665 Links

Structure Search

MeSH

Synonyms

Properties

Descriptors

Category

Exports

Medical Subject Annotations: (Total: 1)

Phlorhizin

Show MeSH Tree Structure

PubMed via MeSH Choose by Subheadings:

administration and dosage

analysis

chemical synthesis

isolation and purification

pharmacology

therapeutic use

adverse effects

antagonists and inhibitors

chemistry

metabolism

physiology

toxicity

analogs and derivatives

blood

diagnostic use

pharmacokinetics

poisoning

urine

Depositor-Supplied Synonyms: (Total: 48)

Display: Next 10 | All | Sort: Weight

Phloridzin
Phlorizoside
Phlorrhizin
Phlorhizin
Phlorizin
Phlorizine
Floridzin
Phloridzosid
Phlorrhizen
Phlorhizin; Phlorizin

23
737 Properties Computed from Structure:

Molecular Weight: 436.409g/mol
Molecular Formula: C₂₁H₂₄O₁₀

Hydrogen Bond Donor Count: 7
Hydrogen Bond Acceptor Count: 10
Rotatable Bond Count: 7
Tautomer Count: 42
Topological Polar Surface Area: 177

 Descriptors Computed from Structure:

IUPAC Name: 1-[2,4-dihydroxy-6-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-phenyl]-3-(4-hydroxyphenyl)propan-1-one
Canonical SMILES: C1=CC(=CC=C1CCC(=O)C2=C(C=C(C=C2OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)O
Isomeric SMILES: C1=CC(=CC=C1CCC(=O)C2=C(C=C(C=C2O[C@H]3[C@H]([C@H]([C@H]([C@H](O3)CO)O)O)O)O
InChI: InChI=1/C21H24O10/c22-9-16-18(27)19(28)20(29)21(31-16)30-15-8-12(24)7-14(26)17(15)13(25)6-3-10-1-4-11(23)5-2-10/h1-2,4-5,7-8,16,18-24,26-29H,3,6,9H2/t16-,18-,19-,20-,21-/m1/s1 

 Substance Category:

Biological Properties: 18 Links
Journal Publishers: 1 Link
Metabolic Pathways: 2 Links
Molecular Libraries Screening Center Network: 1 Link
Substance Vendors: 1 Link
Theoretical Properties: 1 Link
Toxicology: 1 Link

ASN1	Display	XML	Display	SDF	Display
	Save		Save		Save

[Write to Helpdesk](#) | [Disclaimer](#) | [Privacy statement](#) | [Accessibility](#) |

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

www.pubmed.gov

My NCBI [?] [X]
[Sign In] [Registered]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Books

Search PubMed

[] for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display AbstractPlus

[] Show 20

[] Sort by

[] Send to

[]

All: 1 Review: 0 [X]

☐ 1: Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Oct;46(10):1545-55.

Links

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety.**Hongu M, Funami N, Takahashi Y, Saito K, Arakawa K, Matsumoto M, Yamakita H, Tsujihara K.**

Discovery Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co. Ltd., Saitama, Japan.

To overcome hydrolysis by beta-glucosidase present in the digestive tract, the OH groups on the glucose moiety of the 4'-dehydroxyphlorizin derivatives (1, 2, 3) were modified with various kinds of patterns, and then the effects of the modified compounds on urinary glucose excretion were evaluated in rats. Among them, triacetyl (9), 2,3-O-diacetyl (17), 6-O-methoxycarbonyl (34), 4-O-methoxycarbonyl (38), and 2-O-acetyl (41) derivatives showed more potent effect than the parent compound 2 by oral administration (p.o.). The stabilities of the compounds 34, 38, and 41 against beta-glucosidase were higher than that of 2. The increase in oral activity was found to correlate with the enhancement of the stability against beta-glucosidase.

PMID: 9810692 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related Links

Na(+)-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted at the OH groups of the glucose moiety. [Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998]

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted at the OH groups of the glucose moiety. [Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998]

Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted at the OH groups of the glucose moiety. [Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998]

Pyrazole-O-glucosides as novel Na(+)-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. [Biorq Med Chem Lett. 2003]

Antidiabetic effect of T-1095, an inhibitor of Na(+)-glucose cotransporter, in neonatally streptozotocin-treated rats. [Pharmacol. 2000]

See all Related Articles...

Display AbstractPlus

[] Show 20

[] Sort by

[] Send to

[]

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

Dec 18 2006 06:34:27

739 734

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

2020/
Bogotá, D.C.,

D ctor
Juan Pablo Cadena Samiento
Apoderado
BRISTOL- MYERS SQUIBB COMPANY

Oficio N° 808

REFERENCIA	Radicación	00 77048
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	011

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 77048, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

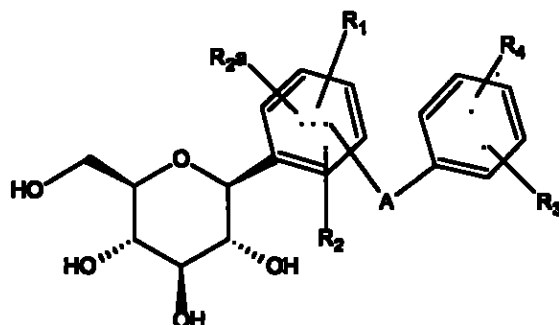
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 186 a 187 y 6 a 90 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la solicitud en los folios 91 a 159.
- Las cláusulas 1 a 29 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 165 a 185.
- Copia de las solicitudes originales mediante las cuales se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/194,615 de 05/04/2000 y US60/158,773 de 12/10/1999 en los folios 190 a 284 y 431 a 517 respectivamente, junto con sus traducciones en los folios 285 a 430 y 518 a 648 respectivamente.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud No. 1931 que se encuentra en los folios 650 a 653.
- El memorial de fecha 26/09/2001, mediante el cual se anexa una nueva cláusula (30) al capítulo reivindicatorio y que se encuentra en el folio 659.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente en los folios 663 y 664.
- El primer requerimiento de información técnica efectuado a la luz del artículo 46 de la Decisión 486 No. 414 y que se encuentra en los folios 665 y 666.
- El primer examen de fondo efectuado a la solicitud No.413 que se encuentra en los folios 667 a 675.
- La respuesta al requerimiento técnico de Información técnica, allegada mediante memorial de fecha 05/07/2006 y que se encuentra en los folios 683 a 703.
- La respuesta al requerimiento técnico de fondo, allegada mediante memorial de fecha 04/08/2006 que se encuentra en los folios 704 a 717 y que cuenta con un nuevo capítulo reivindicatorio que modifica en su totalidad el anteriormente presentado.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

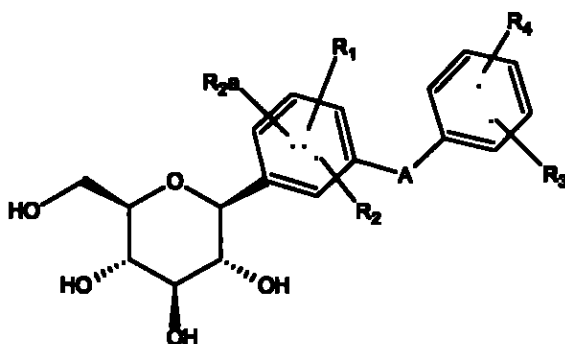
La solicitud hace referencia a **"Inhibidores de SGLT2 de glucósidos de c-arilo y método"**

• Reivindicaciones 1 a 14:

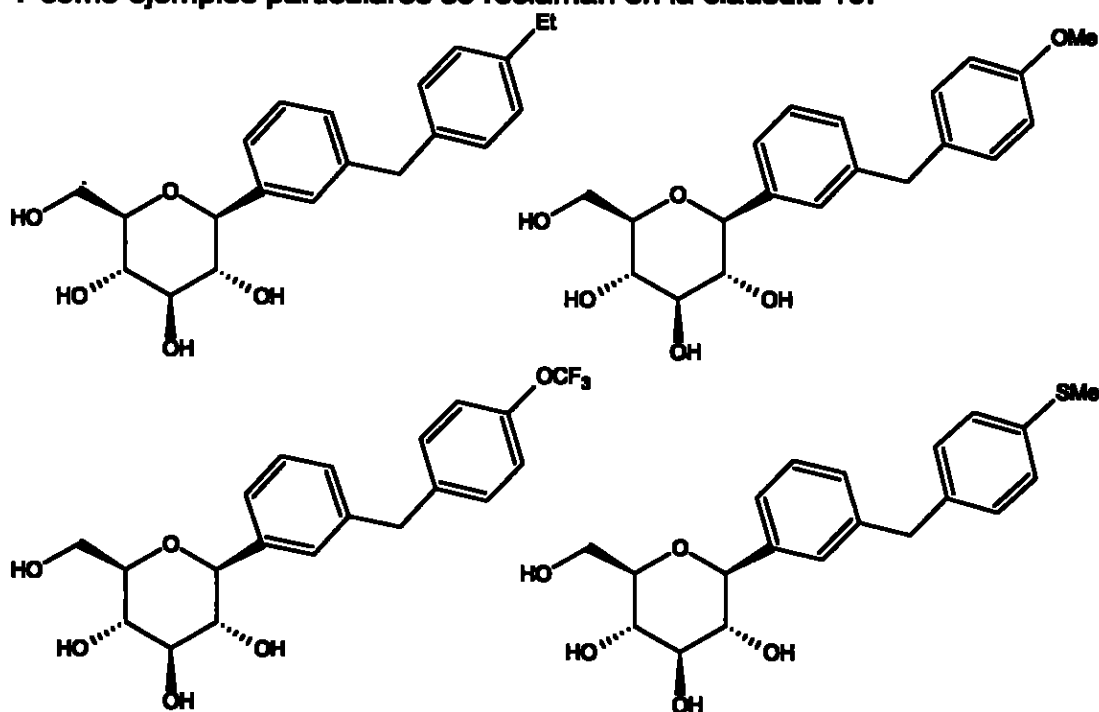
Se reivindica un compuesto que tiene la fórmula estructural:



En particular se reclama el compuesto acorde con la cláusula 1 que presenta la estructura:



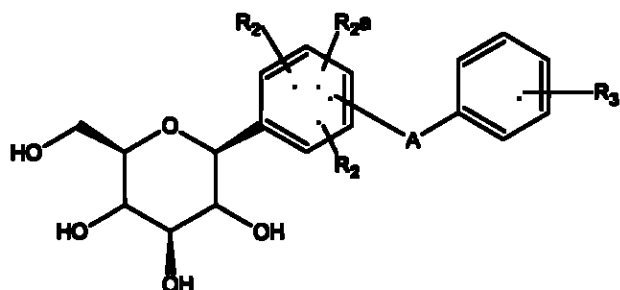
Y como ejemplos particulares se reclaman en la cláusula 10:



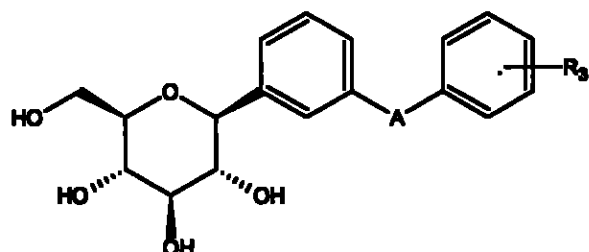
Entre otros...

En la cláusula 11 se reivindican compuestos que presentan la estructura:

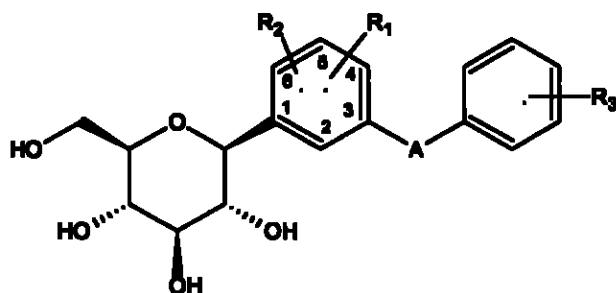
741 736



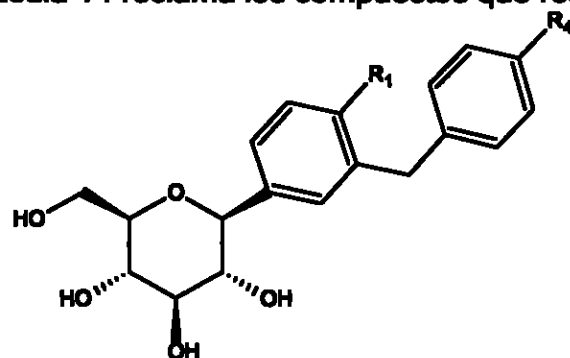
Y compuestos que presentan la estructura:



Y compuestos que presentan la estructura:



Además la cláusula 14 reclama los compuestos que responden a la estructura:

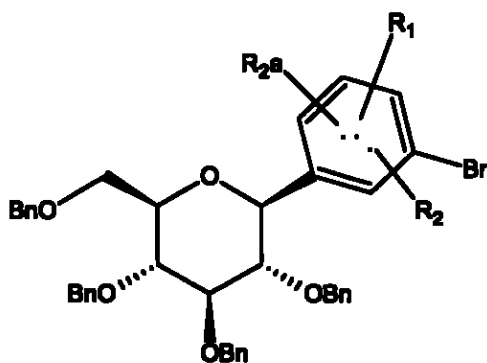
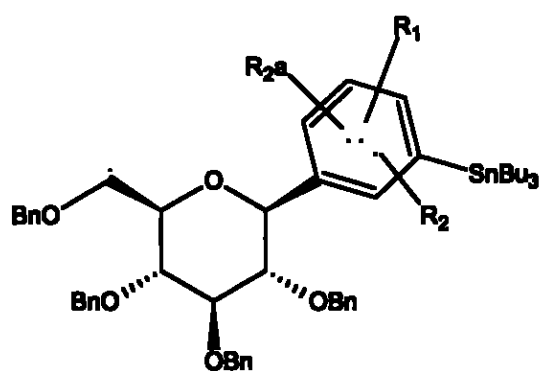
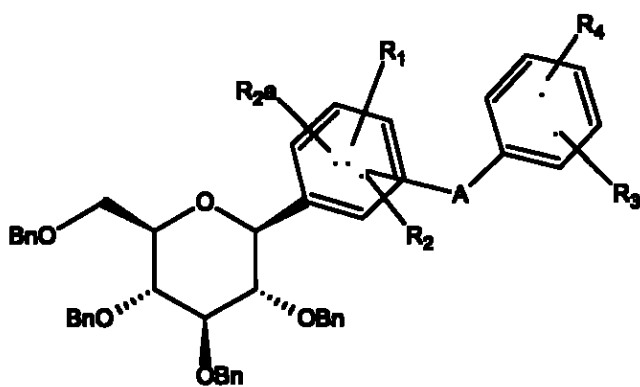


- **Reivindicación 15:**

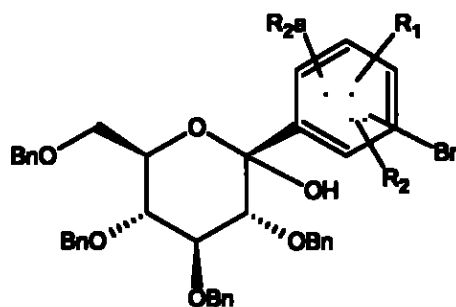
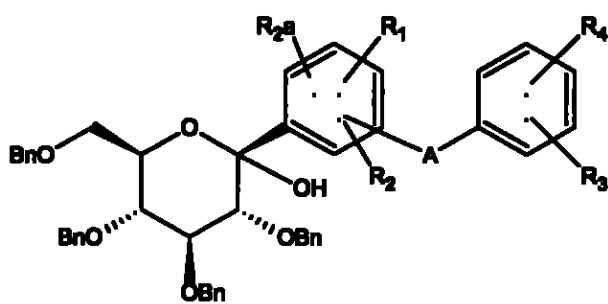
Se reivindican las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto acorde con la cláusula 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

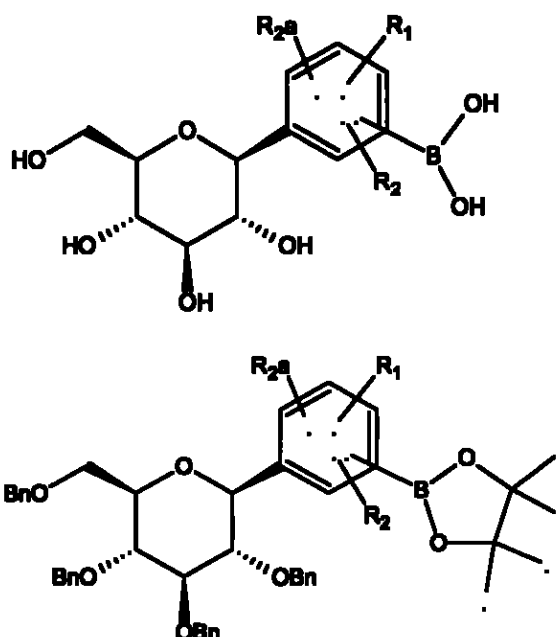
- **Reivindicación 16:**

Se reivindican compuestos que tienen las estructuras:



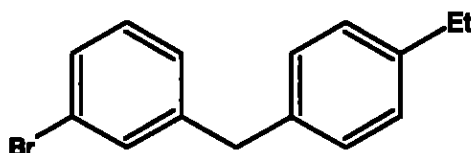
Y se reclaman los compuestos que tienen las estructuras:





• **Reivindicación 17:**

Se reivindica un compuesto que tiene la estructura:



Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/70 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. ANALISIS DE SUFICIENCIA Y CLARIDAD DE LA INVENCION:

Los artículos 28 y 30 de la Decisión 486 establecen:

"Artículo 28. La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción".

Esta Dependencia, en atención al alcance de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486, recomienda al interesado modificar y precisar el alcance de las expresiones:

"R₃ y R₄ junto con los carbonos a los cuales está unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂".

Y

"R₆ y R_{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco,

séis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂.

Utilizadas en las cláusulas independientes 1 y 16 porque tal como se encuentran son generales e inespecíficas y teniendo en cuenta que anillos heterociclos y carbocíclicos se encuentran en diversas categorías funcionales y químicas, se toma indeterminable el verdadero alcance de la materia inventada; más si se tiene en cuenta que el capítulo de la química heterocíclica contempla una gran variedad de compuestos con dichas características como se observa a continuación, de acuerdo con la clasificación establecida por el Dr. en química Acheson que describe los sistemas de anillos por el número de átomos que contiene y las características de los heteroátomos presentes, para generar una serie de compuestos dentro de los que se encuentran aquellos que cumplen con la definición propuesta en el aparte reivindicatorio de la solicitud y que a continuación se citan:

Análogos heterocíclicos de ciclopropano: azirina, aziridina, oxirano, tirano, diazireno, diaziridina, oxaziridina

Análogos heterocíclicos de ciclobutano: azetidina, azetidinas, oxeteno y oxetano, oxetanonas, tiete y tietano, dioxetano, ditietano.

Análogos heterocíclicos de ciclopentadieno: pirrol, furano, tiofeno.

Sistemas de anillos fusionados que incluyen a los anillos de pirrol, furan y tiofeno: Indol, Isoindoles, Indolizina y ciclazina, benzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno.

Análogos heterocíclicos del benceno con un heteroátomo: piridina, sales de pirilio y piranos.

Análogos heterocíclicos del naftaleno con un heteroátomo: quinolina, isoquinolina, quinolizina, acridina y fenantridina, sales de benzopirilio y benzopiranos.

Compuestos con dos heteroátomos en un anillo de cinco miembros: pirazol e imidazol, isoxazol y oxazol, isotiazol y tiazol, dioxol, dioxolano y sus derivados azufrados.

Compuestos con dos heteroátomos en su anillo de seis miembros: piridazina, pirimidina, pirazinas, oxazinas y tiaminas, dioxanos y sus análogos azufrados.

Compuestos con más de dos heteroátomos: purinas, pteridinas, triazinas, sidonas, benzotriazoles.

Compuestos heterocíclicos con anillos de siete o más miembros: borepina, azepina, diazepinas, oxepina, tiepina.

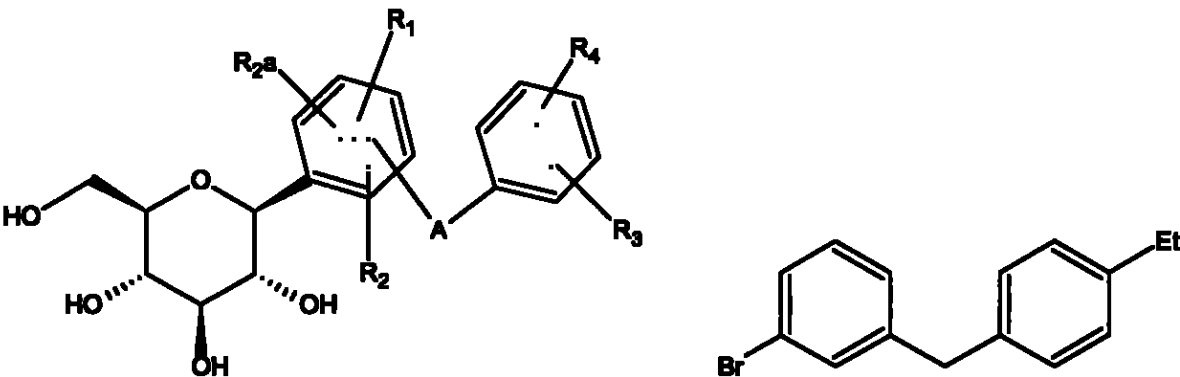
Heterociclos con anillos mayores: azocinas, azotinas.

Así las cosas, es preciso requerir al interesado para que señale con determinación el verdadero alcance de su invención, porque tal y como se observa en los ejemplos que ilustran la materia y por el alcance de las cláusulas (1) y (16), no son esa amplia gama de compuestos que se cobijan con los términos amplios empleados, los que en realidad conforman la invención.

4. EVALUACION DE LA UNIDAD DE INVENCION RELATIVA A LA MATERIA RECLAMADA EN LA CLÁUSULA 17.

Esta Dependencia se permite señalar al interesado que el compuesto reclamado bajo la cláusula 17 no guarda el mismo concepto inventivo que aquellos reclamados a lo largo de las cláusulas 1 a 16 y por ello sugiere precisar el alcance de la presente invención en atención única y exclusiva a los compuestos que responden al núcleo estructural de la cláusula independiente 1 porque el compuesto reclamado bajo la cláusula 17 corresponde a un intermediario de síntesis lejano que no cumple con las características esenciales registradas en la cláusula 1.

Ver comparación de las características estructurales y esenciales definidas en la cláusula (1) y aquellas definidas en la cláusula (17).



5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de Información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la presente solicitud - 12.10.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9831697	"Aryl C-glycoside compounds and sulfated esters thereof"	23/07/1998
D2	Artículo 1	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept"	June 1996
D3	Artículo 2	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives"	January 1998
D4	Artículo 3	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety"	October 1998

Artículo 1. Tsujihara K. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd., Saltama, Japan. Chem Pharm Bull

(Tokyo). 1998 Jun; 44(6):1174-80.

Artículo 2. Hongu M. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd., Saltama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Jan; 46(1):22-23.

Artículo 3. Hongu M. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd., Saltama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Oct; 46(10):1545-55.

Anterioridades D1, D2, D3 y D4 en los folios 718 a 738.

6. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Esta Dependencia desea resaltar el hecho de que el análisis de patentabilidad se ha efectuado en atención exclusiva al alcance de las cláusulas 1 a 16 que comprende la materia objeto de invención y la que ha sido enteramente sustentada y definida a lo largo del capítulo descriptivo de la solicitud, dejando de lado de esta forma el alcance de la cláusula 17 de la cual no se encuentra sustento suficiente como para constituir un objeto más de la invención.

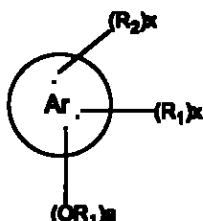
También desea enfatizar en el hecho de que la cláusula 17 no se encuentra contemplada bajo el concepto común inventivo suficientemente descrito y definido a lo largo de las cláusulas 1 a 16 de la invención.

6.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

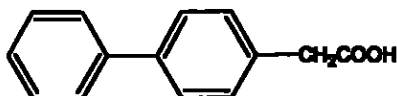
El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

El nivel inventivo se analizó teniendo en cuenta el alcance de las cláusulas 1 a 16 y en particular bajo el alcance de las fórmulas estructurales definidas en las cláusulas independientes 1 y 16.

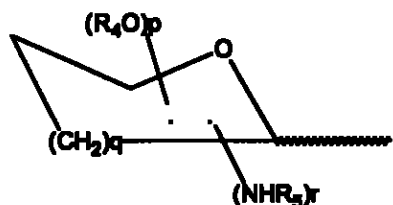
- La anterioridad D1 presenta compuestos de tipo aril-C-glicosídicos y ésteres de sulfato de fórmula:



Dentro de los núcleos de tipo arilo que se unen en forma C-glicosídica se encuentran:

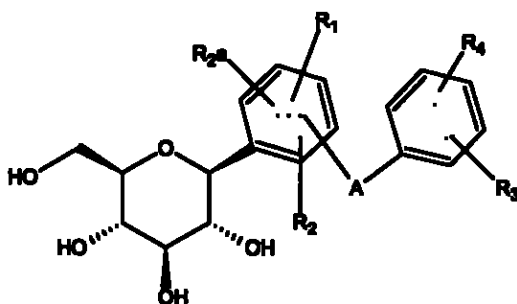


Y la parte 1'-glicosídica tiene la fórmula estructural (II):



En la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi-alkilo o un grupo acilo
 R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo
 p corresponde a un número de 1 a 5
 q corresponde a un número que se selecciona entre 1 ó 2, y
 r corresponde a 0 ó 1.

Si se compara el alcance de la anterioridad D1 con la materia reivindicada por la solicitud en estudio – ver fórmula –:



Resulta obvia la analogía que se presenta entre las fórmulas químicas si se toman las siguientes connotaciones para la fórmula reclamada por la solicitud:

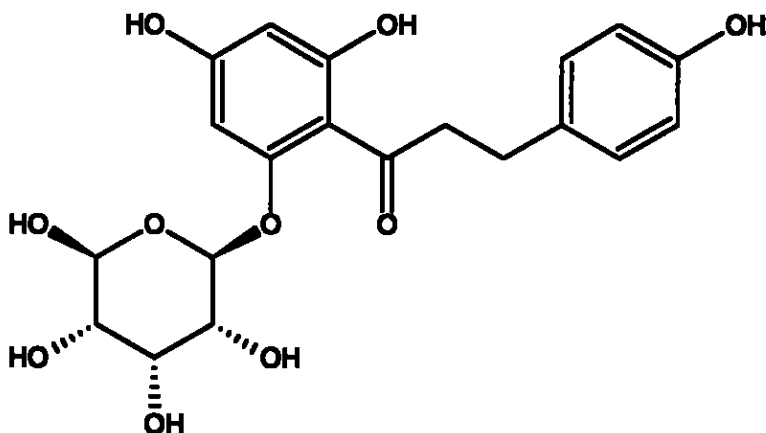
A es $(CH_2)_n$ en donde n es 0, 1, 2 o 3

R_3 es $-CO_2H$

R_4 es $-H$

R_1 , R_2 y R_{2a} son $-H$

- Ahora bien, del alcance de las anterioridades D2, D3 y D4 es posible observar que los glicoconjugados y en particular aquellos que presentan estructura derivada del núcleo de Florizina:



Han sido objeto de constante estudio y desarrollo, no en vano desde 1996 se ha

venido investigando en torno a su actividad farmacológica y en particular sobre su capacidad inhibidora de los transportadores de glucosa dependientes de sodio - SGLT -.

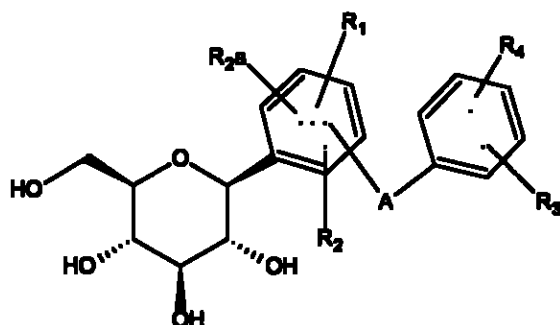
La publicación D2 por ejemplo, señala que el compuesto Florizina demuestra una actividad alta y un fuerte efecto inhibitorio del transportador SGLT junto con un aumento significativo de la glucosa urinaria cuando se ha administrado en ratas de forma intraperitoneal.

La publicación D3 por su parte determina la relación estructura - actividad de derivados de 4'-deshidroxi-florizina y es prueba de los diferentes cambios estructurales que admite el núcleo y farmacóforo de Florizina.

La publicación D4 especifica algunos cambios efectuados sobre la estructura molecular de Florizina como es la modificación de algunos grupos -OH sobre la molécula de glucosa.

Siendo éste el panorama que señalan las publicaciones y la analogía evidente que señalan las estructuras reclamadas bajo la fórmula (1), respecto de aquella contemplada en las anterioridades D2, D3 y D4, resulta claro que para una persona versada en la materia técnica los núcleos reclamados a lo largo de las cláusulas 1 a 17 se derivan evidentemente del estado del arte.

Si se analiza la relación estructura-actividad existente en torno a la molécula de Florizina y se compara con las estructuras reclamadas bajo la fórmula representada en la cláusula 1:



Es posible inferir que los compuestos con anillos conjugados de piranosa y fenilo enlazados por cadenas alquílicas conservan la actividad inhibidora del transportador de glucosa SGLT. Así las cosas, al hecho de diseñar compuestos que se enlazan de forman más simple que la molécula de referencia - florizina - no se le puede considerar verdaderamente inventivo, más aún cuando las modificaciones no son tan evidentes bajo la estructura reivindicada en la cláusula 1 y tampoco demuestran con estudios técnicos un efecto inesperado con respecto a la actividad farmacológica inhibidora SGLT que ya demostraban moléculas análogas de florizina.

Es por ello que esta Dependencia objeta el nivel inventivo de los compuestos definidos bajo la estructura general de la cláusula 1 por la falta de actividad creativa en torno a las modificaciones realizadas sobre el sistema de anillos básico de los inhibidores SGLT y la forma general como se definen bajo el alcance de la cláusula 1.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

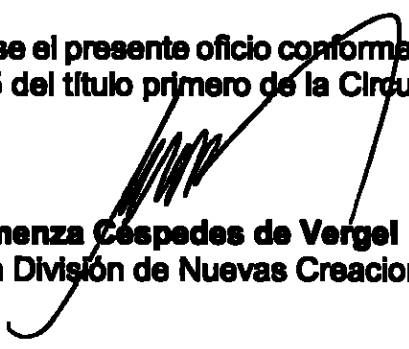
742

749

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9831697	1 a 17	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 17	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1 a 17	Nivel Inventivo
D4	Artículo 3	1 a 17	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 ENE 2007

CONCEPTO TÉCNICO
Número 031

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202044

750
743
45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-077048-00012-0000

Fecha: 2007-04-17 16:33:03 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

As. 83.298

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 00 077 048 – solicitud de patente de invención a favor
de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Respuesta a oficio No. 0808 del 25 de enero de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY según lo acredita el documento presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 031 notificado por fijación en lista de fecha 25 de enero de 2007.

En atención a la objeciones del señor examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente con 1 – 16 reivindicaciones, las cuales no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud como se presentó originalmente, y reemplazan completamente el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En atención a las objeciones presentadas por el señor examinador a las reivindicaciones 1 y 16 por falta de claridad, debido a que los términos allí utilizados son excesivamente genéricos y amplios, el nuevo capítulo reivindicatorio anexo presenta términos más delimitados, reduciendo el número de miembros en los grupos heterocíclicos, eliminando los grupos carbocíclicos y el número de heteroátomos presentes.

En cuanto a la objeción por falta de unidad de invención, se ha eliminado la reivindicación 17, superando así dicha objeción. Respecto a las objeciones presentadas por el señor examinador, relacionadas con la altura inventiva de la presente solicitud, es necesario hacer los siguientes comentarios.

Si bien la anterioridad D1 enseña que C-arilo glucósidos debidamente sustituidos que llevan ácidos carboxílicos pueden modular la adhesión a la célula, y de hecho que el sustituyente carboxilo es requerido para mantener el efecto antiinflamatorio, los compuestos de la presente invención no requieren tal sustituyente y para seguir las enseñanzas de lo divulgado por D1 se necesitaría incluir grupos carboxilo en todos los compuestos reivindicados, lo cual claramente no es el caso.

No hay divulgación de que tales compuestos puedan modificarse en forma tal que resulten en el compuesto de la presente solicitud, los cuales no son útiles como moderadores de adhesión celular, sino como inhibidores de SGLT2.

En cuanto a D2, D3 y D4 cabe anotar que dichas anterioridades divulgan inhibidores de SGLT útiles. Sin embargo, la presente invención se dirige a compuestos que inhiben selectivamente SGLT2, lo cual resulta en compuestos que son útiles candidatos a drogas con propiedades farmacéuticas muy superiores en comparación con la florizina. La habilidad del producto natural florizina de inducir glucosuria se encuentra bien documentada.

Sin embargo, como se resume en una revisión reciente "Phlorazin: A Review" por J. Ehrenkranz, N. Lewis, C. Khan y J. Roth, Diabetes Metab Res rev (2005) 21 31 – 38, las propiedades de la florizina la hacen inapropiada como droga para el tratamiento de la diabetes.

1) Específicamente, la florizina, además de inhibir el transportador de SGLT2, es un potente inhibidor del transportador de SGLT1 en el intestino

delgado. Como consecuencia de la falla en absorber azúcares como la glucosa se tiene la diarrea.

2) La Florizina es un O-glucósido el cual es degradado tan rápidamente por las enzimas glucosidazas presentes en el intestino delgado y en el hígado y el riñón que el efecto terapéutico es muy corto para ser beneficioso.

3) Uno de los productos de la ruptura por glucosidazas de la Florizina es el floratin un potente inhibidor del GLUT1, el principal transportador responsable del transporte de glucosa en el cerebro y las células rojas. Puesto que esas células son completamente dependientes de la glucosa para la energía, el bloqueo de GLUT1 resulta en la muerte celular.

Un número de empresas farmacéuticas ha tratado de diseñar inhibidores de O-glucósido que sean superiores a la florizina. Todos estos compuestos semejan estructuralmente a la florizina en que el anillo de arilo central, el cual está unido a un segundo anillo por medio de un separador de 1 a 3 átomos, está orto sustituido (unido a los carbonos adyacentes) con una mitad de azúcar unida por un enlace de O-glucósido.

Dependiendo de la naturaleza del enlazador, se mejora grandemente la selectividad hacia SGLT 1. Aunque la resistencia a la actividad enzimática de la glucosidasa se mejora, el uso de estos compuestos se complica aun más ya que deben ser protegidos de los niveles más altos de enzimas glucosidazas en el intestino por lo que se necesita administrarlos como prodrogas las cuales deben ser convertidas enzimáticamente al compuesto activo después de la absorción en el estomago. Para estos inhibidores de O-glucósido, la actividad es reducida si el anillo central de arilo es meta sustituido (unido a los carbonos 1 y 3).

Las enzimas glucosidazas no cortan C-aril glucósidos ya que el enlace es químicamente estable asegurando así que no hay necesidad de una prodroga o duda respecto a la corta duración de su acción. La literatura

enseña que los C-aril glucósidos son inactivos como inhibidores de SGLT2 si la sustitución del anillo central de arilo es orto. Sin embargo, los compuestos de la presente invención son inhibidores de SGLT2 extremadamente potentes con una selectividad muy alta hacia SGLT1 si el anillo central esta meta sustituido.

Es evidente que el señor examinador no presenta argumentos que demuestren que el técnico con habilidad en la materia podría derivar de manera obvia las sustituciones hechas a la presente solicitud a partir de lo divulgado por el arte previo.

Como se puede apreciar de lo dicho anteriormente, las sustituciones que el señor examinador considera obvias, solamente lo son si la invención se analiza retrospectivamente. Nada en las anterioridades citadas por el señor examinado sugieren o motivan al técnico con habilidad en la materia a llevar a cabo dichas sustituciones con alguna esperanza de éxito. Es evidente que una mayor estabilidad y facilidad en la administración del compuesto activo representan un efecto sorprendente no divulgado en el arte previo.

Ninguna de las anterioridades le enseña al técnico con habilidad en la materia que llevar a cabo las sustituciones planteadas por la presente solicitud permite obtener un inhibidor específico, altamente selectivo y estable útil en el tratamiento de la diabetes.

El que existan "similitudes" entre los compuestos del arte previo y los de la presente invención no es argumento suficiente para negar la altura inventiva puesto que, como se aprecia de lo dicho arriba, los conocimientos del técnico con habilidad en la materia no el permitirían derivar de manera obvia que los cambios realizados al núcleo de la molécula resultarían en un inhibidor específico de SGLT2 con mayor estabilidad química y altamente selectivo hacia SGLT1.

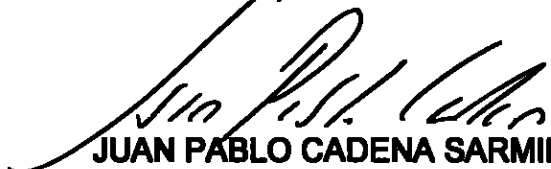
En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base del nuevo capítulo

7548
747

reivindicatorio presentado ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Abril 16 de 2007

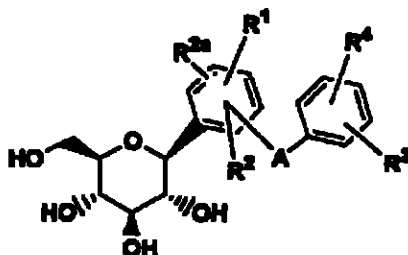
CH/MEV

anexos

7584
748

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , Ofenilo, OCH_2 fenilo, alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, COR^{6b} , $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenilo, fenilo, $-SR^{5a}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenilo, o tiadiazol, tetrazol, tetrazol-2'-metilo, tetrazol-1'-metilo, ó R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un heterociclo de cinco, elementos los cuales pueden contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo;

A es O, S, NH o $(CH_2)_n$ en donde n es 0-3;

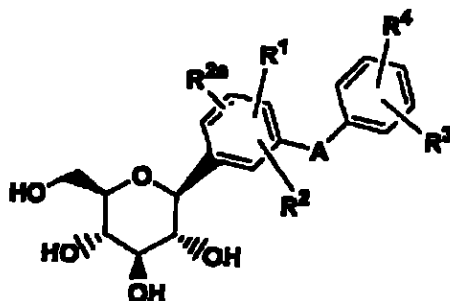
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

7567
749

con la condición de que A es $(CH_2)_n$ en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es 0, y al menos, uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es OH o OR^5 , entonces, al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF_3 , OCF_3 , ó $OCHF_2$, y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, , $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $CH(OR^{5h})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenilo, fenilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenilo.

2. El compuesto como se define en la reivindicación 1, con la condición de que cuando A es $(CH_2)_n$, en donde n es 0, 1, 2 ó 3 ó A es 0, y al menos uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 es OH o OR^5 , entonces al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF_3 , OCF_3 , , o $OCHF_2$, y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenilo o halógeno.

3. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



4. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque A es $(CH_2)_n$.

5. El compuesto como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque A es CH_2 ó 0 ó S.

6. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque A es CH_2 ó 0 ó S; R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados a partir de H, C_1 a C_6 .

757/8
250

alquilo, halógeno, OR^5 , u $OCHF_2$, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} son H y el otro es C_1 a C_8 inferior, halógeno, OR^5 , o $OCHF_2$;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de C_1 a C_8 alquilo, OR^{5a} , $-OCHF_2$, $-SR^{5a}$, OH , $-CO_2R^{5b}$, $-3,4-OCH_2O-$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5b})R^{6d}$, CF_3 ,

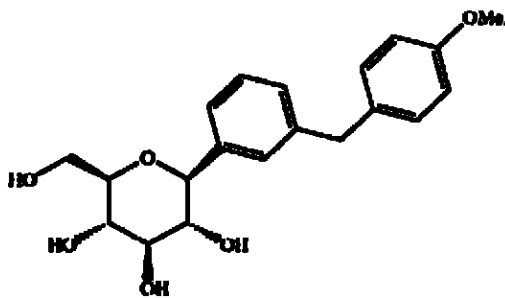
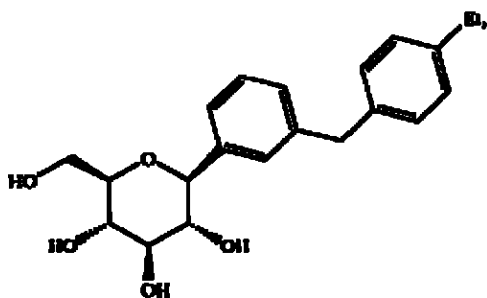
$R^{5a}-C(=O)-NH-$, $-SOR^{5c}$, SO_2R^{5g} , fenilo, $-NHSO_2$ fenilo, $-NHSO_2R^{5d}$, CO_2H , tiadiazol, tetrazol, $-OCH_2$ fenilo, $-OCF_3$, Ofenilo, o H.

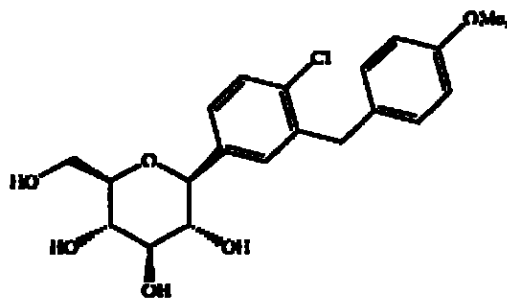
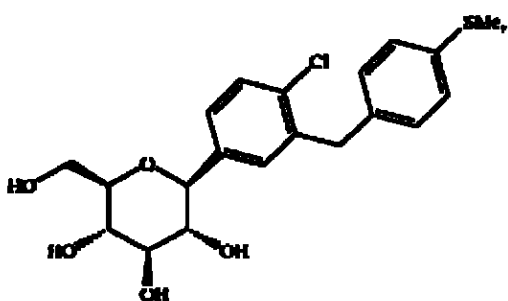
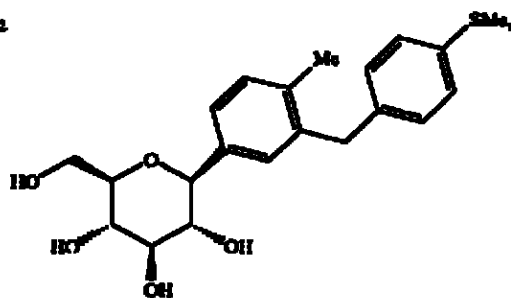
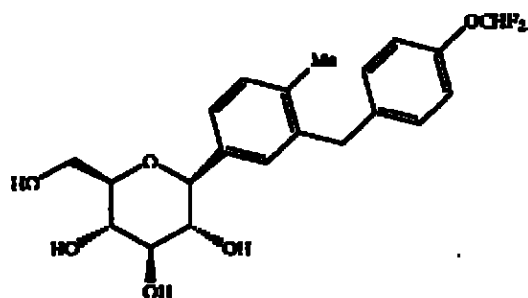
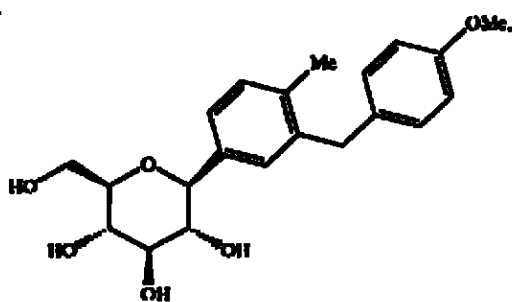
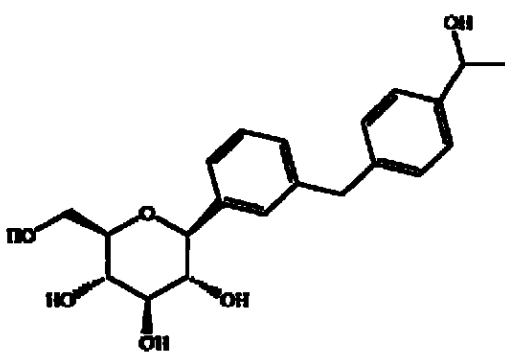
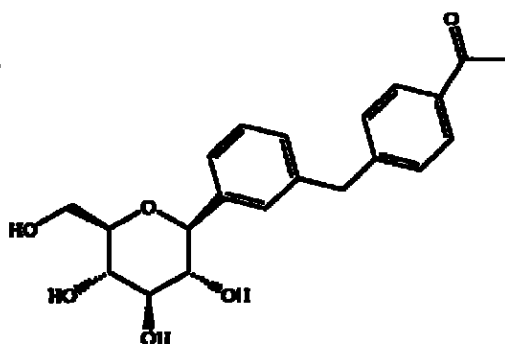
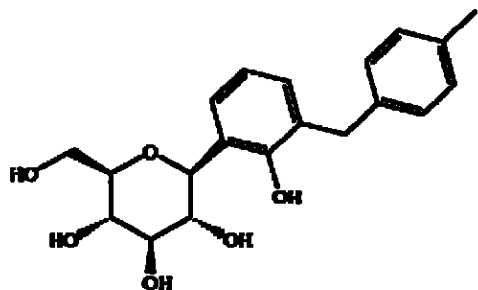
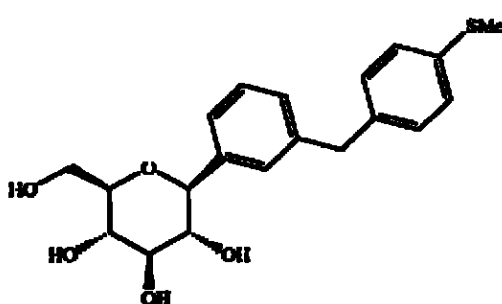
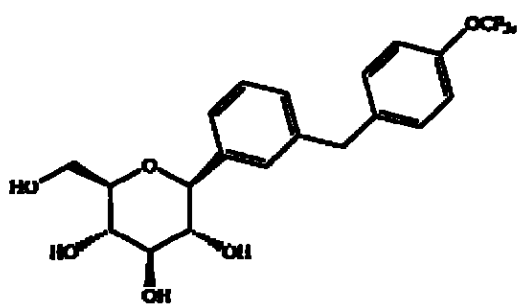
7. El compuesto como se define en la reivindicación 6, caracterizado porque A es CH_2 , R^1 es hidrógeno, halógeno o C_1 a C_8 alquilo, R^2 y R^{2a} son cada uno H, R^3 es H, R^4 es $C1$ a $C8$ alquilo, COR^{6b} , $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5b})R^{6d}$, $R^{5a}O$, $-OCHF_2$, OCF_3 , o SR^{5a} .

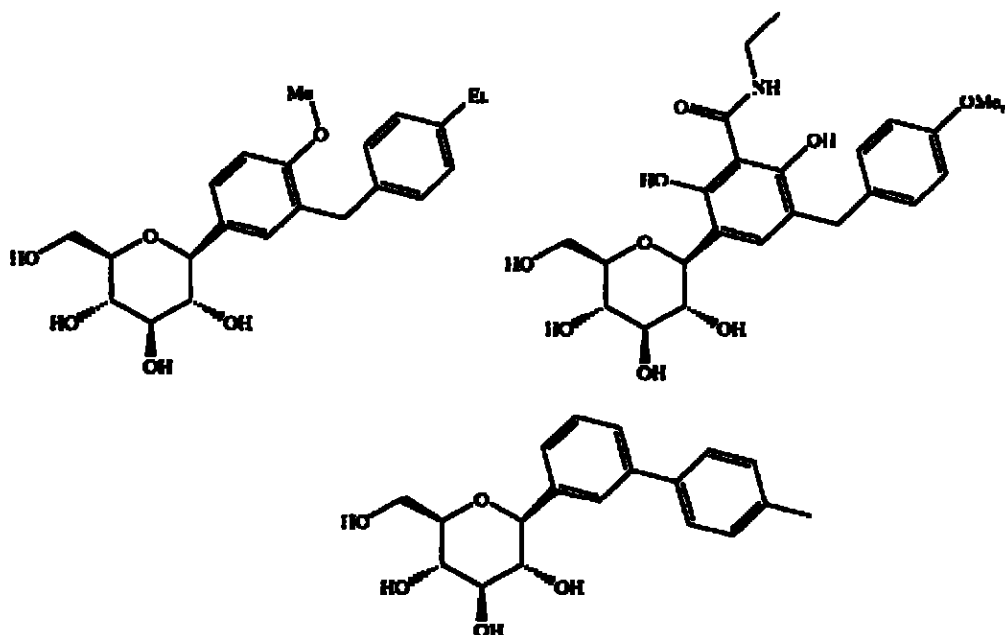
8. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque A es CH_2 , R^1 es hidrógeno, halógeno o C_1 a C_8 alquilo; y R^4 es $C1$ a $C8$ alquilo; $R^{5a}O$, $-OCHF_2$, o $-SR^{5a}$.

9. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque R^4 es $4-C_2H_5$.

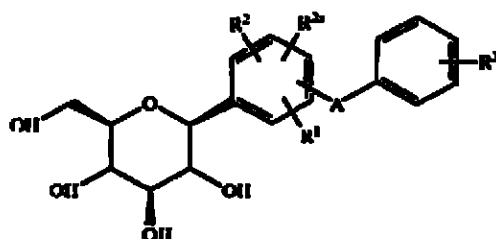
10. El compuesto como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque la estructura



788 OK
751

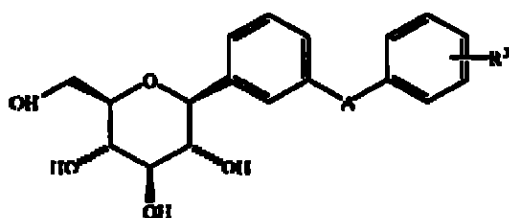
759.10
752

11. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura expuesta siguiente:



en donde A es CH_2 y meta para el glucosido, R^1 , R^2 y R^{2a} son cada uno H, y R^3 es como sigue: 4-Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4- CO_2Me , 3,4-(OCH_2O), 4- CF_3 , 4-NHAc, 4- SO_2Me , 4-Ph, 4-NH SO_2Ph -4'-Me, 4-NH SO_2Me , 4- CO_2H , 4-tiadiazol, 4-tetrazol, 4- OCH_2Ph -4'-CN, 4- OCF_3 , 4-isopropilo, 2-isopropilo, 4-O-n-propilo, 4-tetrazol-1'-Me, 4-Oph, 4-n-propil, 4-n-butil, 4- SO_2Et , 4- SO_2 -n-propilo, 4- SO_2Ph , o 4-SOMe.

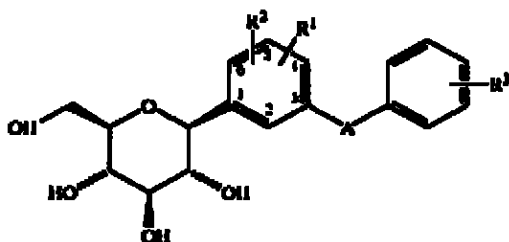
12. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

76014
753

Donde

<u>A:</u>	<u>R³:</u>
Enlace	H
Enlace	3-Me
Enlace	4-MeO
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	4-Me
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	4-Me
(CH ₂) ₃	3-Me
Enlace (enlace para)	H
CH ₂ (enlace orto)	H
CH ₂ (enlace orto)	4-Et
O	4-Me
S	4-Me.

13. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



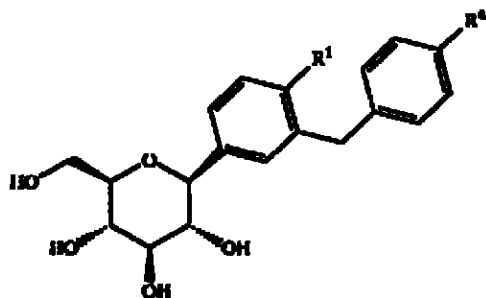
donde

<u>A:</u>	<u>R¹:</u>	<u>R²:</u>	<u>R³:</u>
CH ₂	2-Me	H	4-Et
CH ₂	4-Me	H	4-Et
CH ₂	4-Me	H	4-SO ₂ Me
CH ₂	4-Me	H	4-OH
CH ₂	4-Me	H	4-S(O)Me

761 12
734

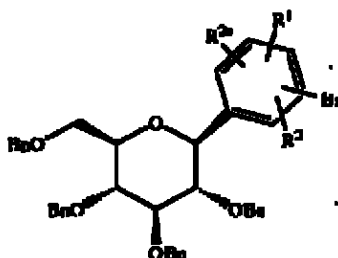
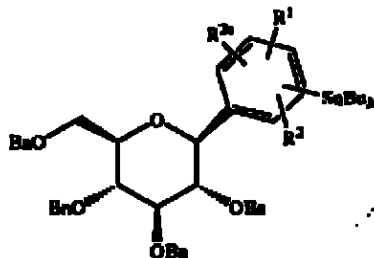
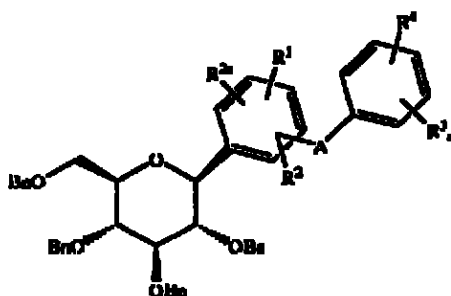
CH ₂	4-Me	H	4-F
CH ₂	4-Me	H	4-Cl
CH ₂	4-Me	H	4-Me
CH ₂	4-Me	H	H
CH ₂	4-Me	6-Me	4-OMe
CH ₂	4-F	H	4-OMe
CH ₂	4-Cl	H	4-SOMe
CH ₂	4-Cl	H	4-SO ₂ Me
CH ₂	4-Cl	H	4-OCHF ₃
CH ₂	4-et	H	4-OMe
CH ₂	4-iPr	H	4-OMe
CH ₂	4-iPr	H	4-SMe
CH ₂	4-iPr	H	4-SO ₂ Me
CH ₂	4,5-OCH ₂ O	H	4-Et
CH ₂	5-Me	H	4-Et
CH ₂	5-Me	6-Me	4-OMe
CH ₂	6-Me	H	4-Et

14. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo, farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto que tiene la estructura

762 13
755

caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , C_1 a C_6 alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{31} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo de cinco miembros el cual puede contener de 1 a 2 heteroátomos de O;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , OFenilo, OCH_2 Fenilo, C_1 a C_6 alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NH SO_2R^{5d}$, $-NH SO_2$ fenilo, Fenilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenilo, tiadiazol, tetrazol, tetrazol-2'-metilo, tetrazol-1'-metilo, ó R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un heterociclo de cinco, miembros, el cual puede contener 1 a 2 heteroátomos de O;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente C_1 a C_6 alquilo;

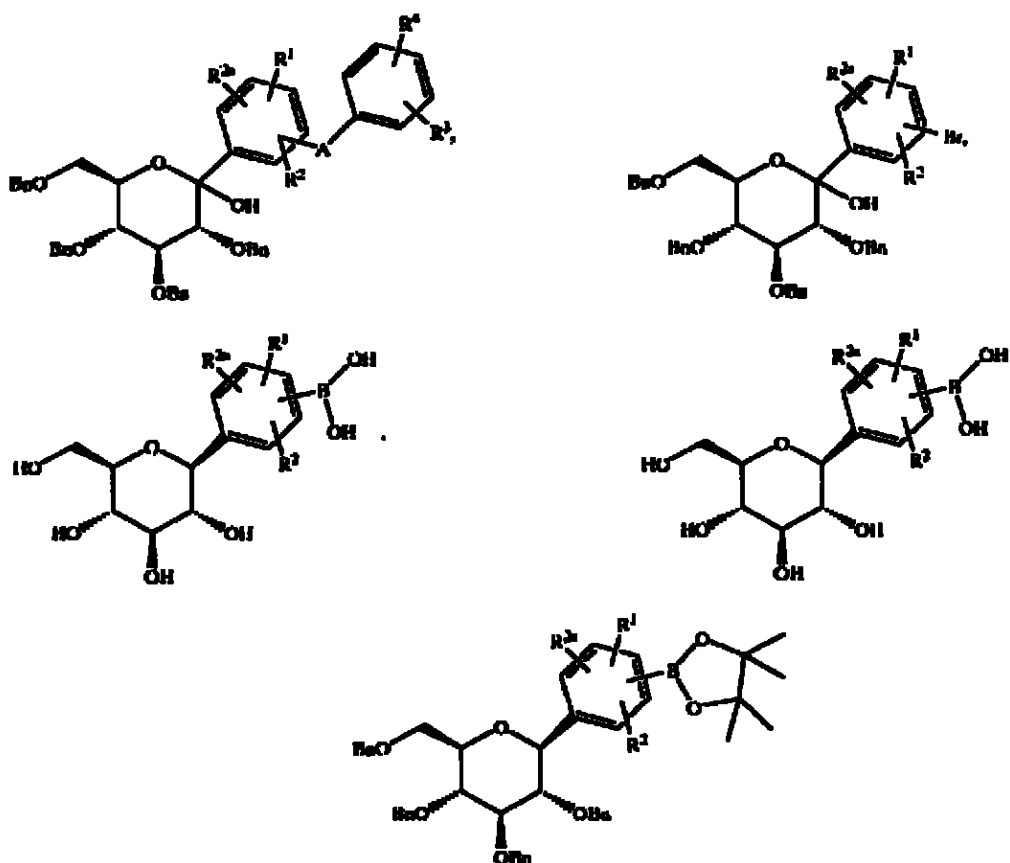
R^6 y R^{6a} , son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo;

A es O, S, NH o $(CH_2)_n$ en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y todos los estereoisómeros del mismo, con la condición de que A es $(CH_2)_n$

76314
756

en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 es OH o OR^5 , entonces, al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF_3 , OCF_3 ó $OCHF_2$, y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenilo, fenilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ fenilo o halógeno;

O un compuesto de la estructura



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo de cinco miembros el cual puede contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , Ofenilo, OCH_2 fenilo, C_1 a C_6 alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^{6a}R^{6a}$, -

76418
257

NHCOR^{5c} , $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$, $-\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, fenilo, $-\text{SR}^{5e}$, $-\text{SOR}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5g}$, $-\text{SO}_2\text{fenilo}$, o un heterociclo de cinco miembros, el cual puede contener de 1 a 2 heteroátomos de O, ó R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un heterociclo de cinco miembros, el cual puede contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} y R^{5i} son independientemente C_1 a C_8 alquilo;

R^6 y R^{6a} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo;

A es O, S, NH o $(\text{CH}_2)_n$ en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o todos los estereoisómeros del mismo.

265 758

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

2020/
Bogotá, D.C.,

**Doctor
Juan Pablo Cadena Sarmiento
Apoderado
BRISTOL- MYERS SQUIBB COMPANY**

Oficio N° 7701

REFERENCIA	Radicación	00 77048
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	010

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 77048, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 186 a 187 y 6 a 90 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la solicitud en los folios 91 a 159.
- Las cláusulas 1 a 29 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 165 a 185.
- Copia de las solicitudes originales mediante las cuales se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/194,615 de 05/04/2000 y US60/158,773 de 12/10/1999 en los folios 190 a 284 y 431 a 517 respectivamente, junto con sus traducciones en los folios 285 a 430 y 518 a 648 respectivamente.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud No. 1931 que se encuentra en los folios 650 a 653.
- El memorial de fecha 26/09/2001, mediante el cual se anexa una nueva cláusula (30) al capítulo reivindicatorio y que se encuentra en el folio 659.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente en los folios 663 y 664.
- El primer requerimiento de información técnica efectuado a la luz del artículo 46 de la Decisión 486 No. 414 y que se encuentra en los folios 665 y 666.
- El primer examen de fondo efectuado a la solicitud No.413 que se encuentra en los folios 667 a 675.
- La respuesta al requerimiento técnico de información técnica, allegada mediante memorial de fecha 05/07/2006 y que se encuentra en los folios 683 a 703.
- La respuesta al requerimiento técnico de fondo, allegada mediante memorial de fecha 04/08/2006 que se encuentra en los folios 704 a 717 y que cuenta con un nuevo capítulo reivindicatorio que modifica en su totalidad el anteriormente presentado.
- El segundo examen técnico de fondo realizado en virtud del artículo 45 de la norma Andina de No. 031 que se encuentra en los folios 739 a 749.

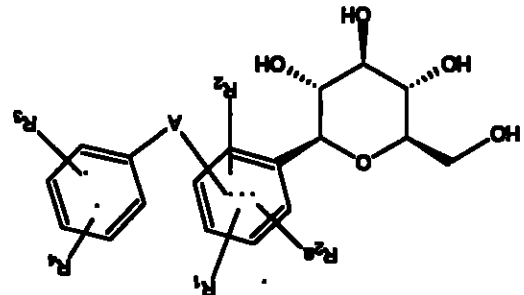
• La respuesta al requerimiento técnico de fondo allegada mediante memorial de fecha 17/04/2007 que se encuentra en los folios 750 a 764 y que contiene un nuevo capítulo reivindicatorio.

2. OBJETO DE LA INVENCIÓN:

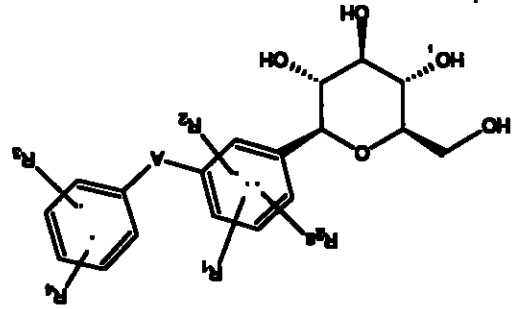
La solicitud hace referencia a "Inhibidores de SGLT2 de glucósidos de *c-ario* y método"

• Reivindicaciones 1 a 14:

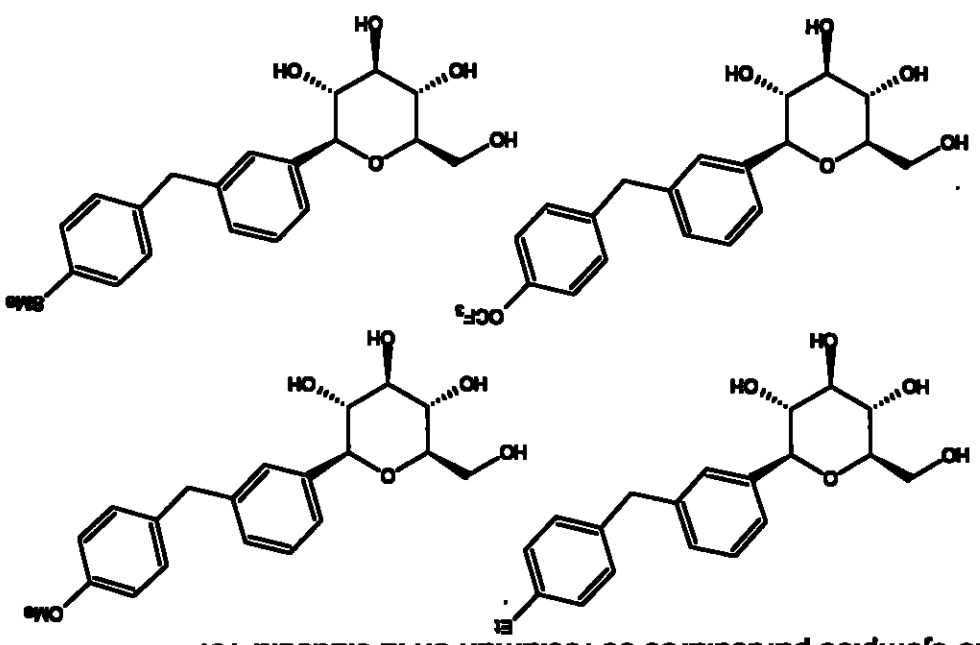
Se reivindica un compuesto que tiene la fórmula estructural:



En particular se reclama el compuesto acorde con la cláusula 1 que presenta la estructura:



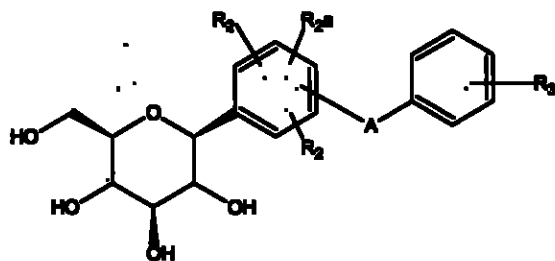
Y como ejemplos particulares se reclaman en la cláusula 10:



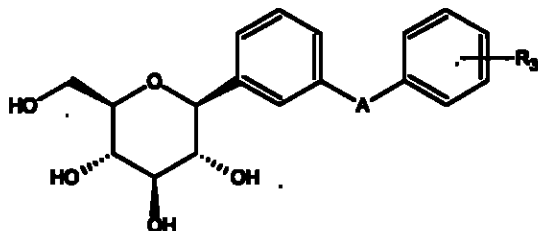
Entre otros...

En la cláusula 11 se reivindican compuestos que presentan la estructura:

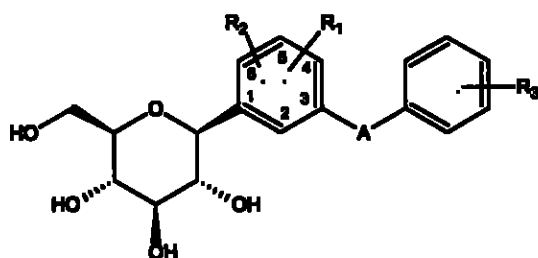
759



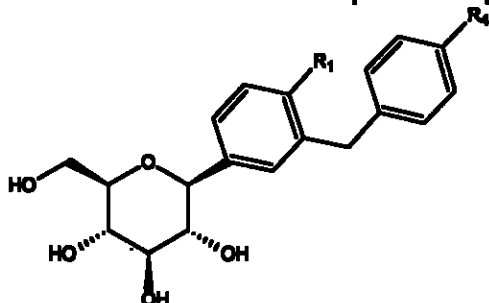
Y compuestos que presentan la estructura:



Y compuestos que presentan la estructura:



Además la cláusula 14 reclama los compuestos que responden a la estructura:

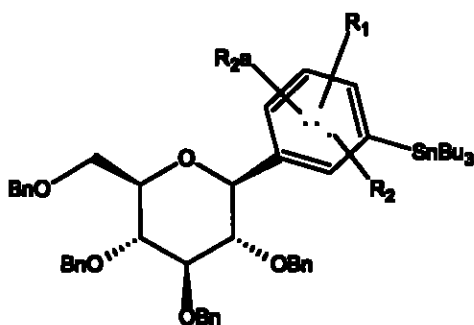
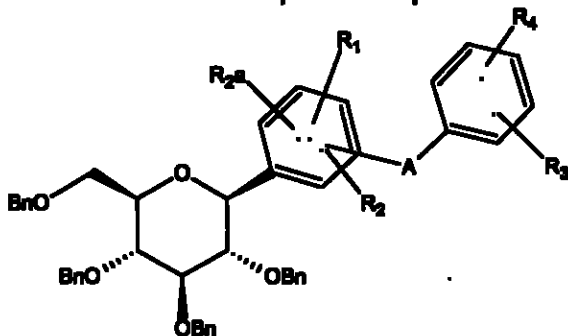


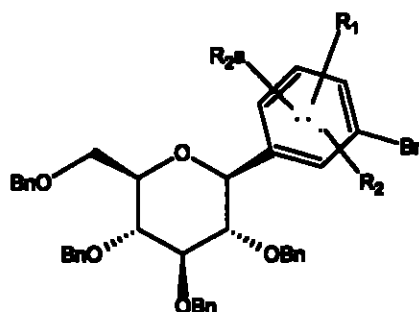
• **Reivindicación 15:**

Se reivindican las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto acorde con la cláusula 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

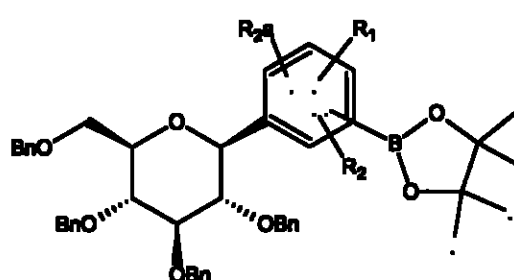
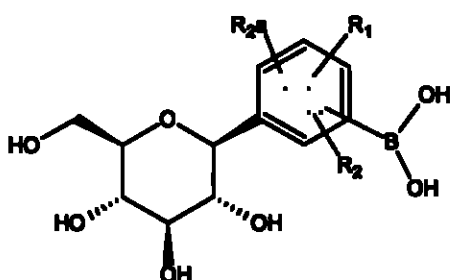
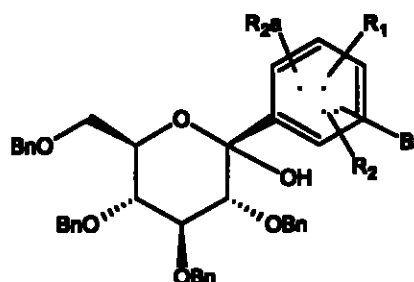
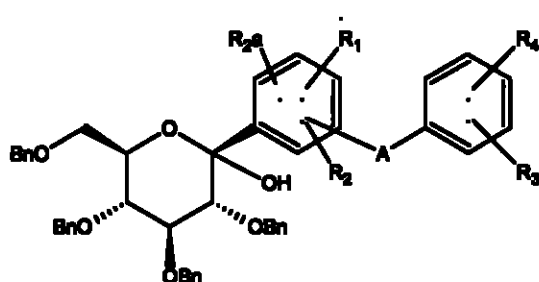
• **Reivindicación 16:**

Se reivindican compuestos que tienen las estructuras:





Y se reclaman los compuestos que tienen las estructuras:



Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/70 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. ANALISIS DE SUFICIENCIA Y DEFINICIÓN DE LA INVENCION:

Los artículos 28 y 30 de la Decisión 486 establecen:

"Artículo 28. La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción".

Esta Dependencia, en atención al alcance de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486, nuevamente increpa al Interesado para que aclare y precise el alcance de su invención porque de la lectura de las connotaciones químicas que toman los radicales R₁, R₂ y R_{2a}, R₃ y R₄, se incorporan dentro de las modalidades de sustitución una amplia variedad de radicales químicos que no se encuentran plenamente sustentados en el aparte descriptivo de la solicitud.

Para ilustrar este hecho se cita textualmente la materia reclamada en el folio 756 correspondiente a las modificaciones efectuadas sobre el capítulo reivindicatorio:

"o dos de R₁, R₂ y R_{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos,

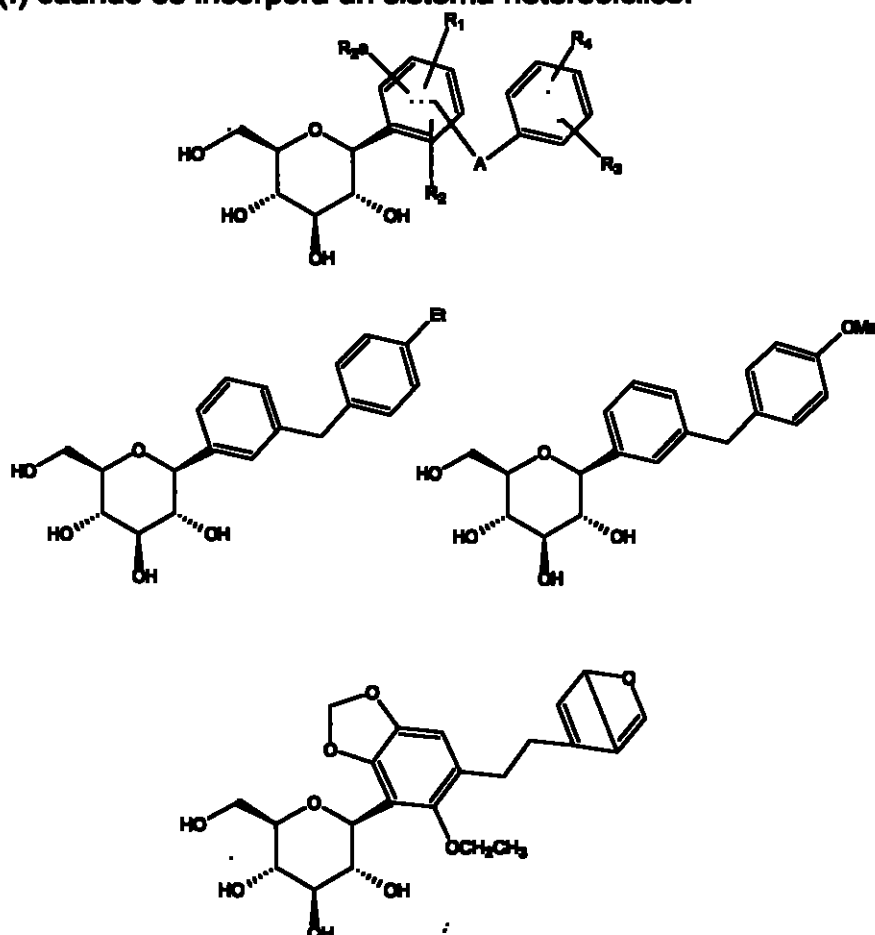
pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco elementos, los cuales pueden contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo"

- o "R₃ y R₄ junto con los carbonos a los cuales está unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo".

Como bien puede observar el interesado, no obstante se hubiese modificado en cierta medida el alcance de los radicales en comento, continúa evidenciándose el carácter amplio de las connotaciones definidas en la cláusula independiente 1 porque dentro del grupo de radicales de cinco miembros de índole carbocíclica o heterocíclica con uno o dos heteroátomos de oxígeno se encuentran: ciclopentano, ciclopenteno, furano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxol, 1,2-dioxolano, entre otros que no forman parte de las modalidades especiales de la invención ejemplificadas en los folios 369 a 407.

Vale resaltar que dentro de los anillos heterociclos y carbocíclicos se encuentran en varias categorías funcionales y químicas y que se torna impreciso el alcance de la característica esencial de la fórmula (I) que debería resultar idónea para definir todas las modalidades de la invención.

En consecuencia, la larga serie de compuestos que resultan de reemplazar las connotaciones establecidas por el interesado para los radicales R₁, R₂, R_{2a}, R₃ y R₄, no se encuentran plenamente definidos al tenor de la característica esencial de la fórmula (I), en particular cuando se incorporan radicales de índole heterocíclica o carbocíclica que modifican enteramente la complejidad estructural, funcional y química del núcleo central de la fórmula (I). Basta con analizar los ejemplos que a continuación se presentan para analizar cómo cambia la estructura esencial de la fórmula (I) cuando se incorpora un sistema heterocíclico:



Así las cosas, nuevamente es preciso requerir al interesado para que señale con

270 263

determinación el verdadero alcance de su invención, porque tal y como se observa en los ejemplos que ilustran la materia y por el alcance de las cláusulas (1) a (16), no es esa amplia gama de compuestos cobijados al amparo de la fórmula (I) y definidos en términos amplios los que en realidad conforman la invención.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la presente solicitud - 12.10.1999-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9831697	"Aryl C-glycoside compounds and sulfated esters thereof"	23/07/1998
D2	Artículo 1	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept"	June 1996
D3	Artículo 2	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives"	January 1998
D4	Artículo 3	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety"	October 1998

Artículo 1. Tsujihara K. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd., Saitama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1996 Jun; 44(6):1174-80.

Artículo 2. Hongu M. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd., Saitama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Jan; 46(1):22-23.

Artículo 3. Hongu M. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Selyaku Co., Ltd., Saitama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Oct; 46(10):1545-55.

Anterioridades D1, D2, D3 y D4 en los folios 718 a 738.

6. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la

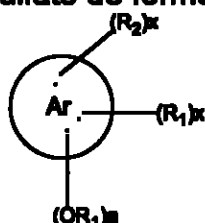
solicitud en estudio.

6.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

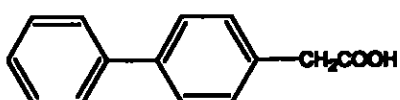
El artículo 18 de la decisión 486 dispone "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Como se había señalado en la oportunidad jurídica el nivel inventivo se analizó por comparación entre la materia reclamada y aquella revelada por las anterioridades D1, D2, D3 y D4.

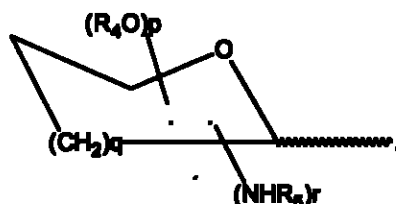
- La anterioridad D1 por ejemplo, presenta compuestos de tipo aril-C-glicosídicos y ésteres de sulfato de fórmula:



Dentro de los núcleos de tipo arilo que se unen en forma C-glicosídica se encuentran:

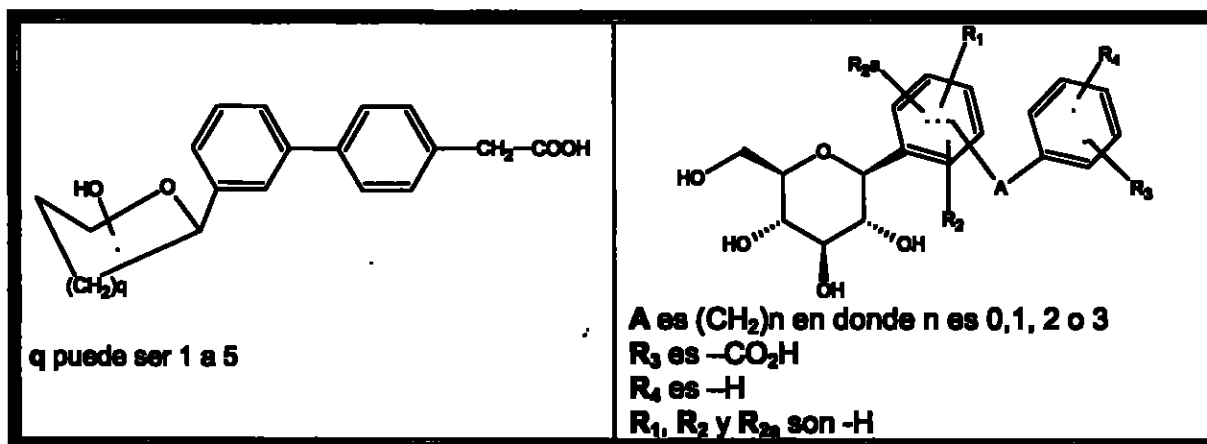


Y la parte 1'-glicosídica tiene la fórmula estructural (II):



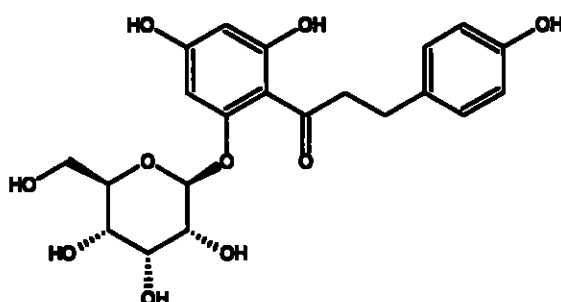
Para la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi-alquilo o un grupo acilo
 R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo
 p corresponde a un número de 1 a 5
 q corresponde a un número que se selecciona entre 1 ó 2, y
 r corresponde a 0 ó 1.

Ahora bien, si se efectúa la comparación elemento por elemento entre las estructuras reclamadas por el Interesado y aquellas reveladas en D1, se encuentra analogía estructural entre las mismas en el siguiente sentido:



Así las cosas, como el arte más cercano ya identificaba el núcleo de diarilo sustituido por un glicósido, tal como se reivindica en la cláusula (1) y como las características técnicas de la invención que corresponden a las connotaciones que toman los sustituyentes más representativos también se encontraban revelados en el arte más próximo, y adicionalmente el problema técnico planteado por el interesado ya encontraba en cierto modo solución con el diseño de la molécula florizina —revelada en las anterioridades D2, D3 y D4 en lo que respecta al tratamiento de la diabetes tipo II, resulta evidente que tal como se reclama la materia presenta una falta evidente de nivel inventivo.

- Ahora bien, del alcance de las anterioridades D2, D3 y D4 es posible observar que los glicoconjugados y en particular aquellos que presentan estructura derivada del núcleo de Florizina, han sido objeto de constante estudio y desarrollo, no en vano desde 1996 se ha venido investigando en torno a su actividad farmacológica, en particular sobre su capacidad inhibidora de los transportadores de glucosa dependientes de sodio - SGLT -.



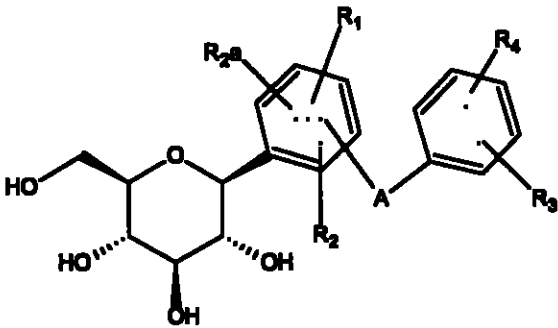
La publicación D2 por ejemplo, señala que el compuesto Florizina demuestra una actividad alta y un fuerte efecto inhibitorio del transportador SGLT junto con un aumento significativo de la glucosa urinaria cuando se ha administrado en ratas de forma intraperitoneal.

La publicación D3 por su parte determina la relación estructura – actividad de derivados de 4'deshidroxi-florizina y es prueba de los diferentes cambios estructurales que admite el núcleo y farmacóforo de Florizina.

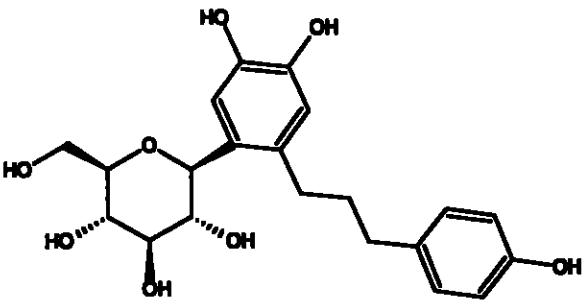
La publicación D4 especifica algunos cambios efectuados sobre la estructura molecular de Florizina como es la modificación de algunos grupos –OH sobre la molécula de glucosa.

Siendo éste el panorama que señalan las publicaciones y la analogía evidente que señalan las estructuras reclamadas bajo la fórmula (1), respecto de aquella contemplada en las anterioridades D2, D3 y D4 cuando cualquiera de ellas se combina con la materia revelada por el documento D1, resulta claro que para una persona versada en la materia técnica los núcleos reclamados a lo largo de las cláusulas 1 a 16 se derivan evidentemente del estado del arte.

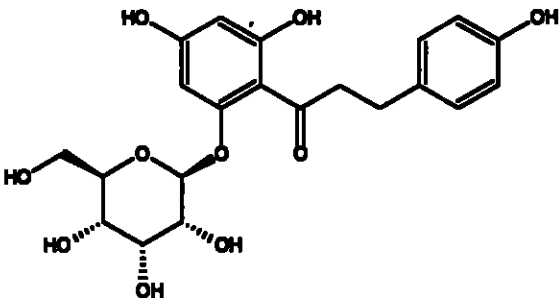
Ahora bien, si se analiza la relación estructura-actividad existente en torno a la molécula de Florizina y se compara con las estructuras reclamadas bajo la fórmula representada en la cláusula 1 (ver ejemplo de una de las modalidades posibles de la invención que a continuación se señala):



FÓRMULA (I)



MODALIDAD DE LA INVENCION



FLORIZINA

Es posible inferir que los compuestos con anillos conjugados de piranosa y fenilo enlazados por cadenas alquílicas conservan la actividad Inhibidora del transportador de glucosa SGLT. Así las cosas, al hecho de diseñar compuestos que se enlazan de forman más simple que la molécula de referencia – florizina – no se le puede considerar verdaderamente inventivo, más aún cuando las modificaciones o cambios no son tan relevantes bajo la estructura reivindicada en la cláusula 1 y tampoco demuestran con estudios técnicos un efecto inesperado con respecto a la actividad farmacológica inhibidora SGLT que ya demostraban moléculas análogas como la florizina.

Es por ello que esta Dependencia nuevamente objeta el nivel inventivo de los compuestos definidos bajo la estructura general de la cláusula 1 por la falta de actividad creativa en torno a las modificaciones realizadas sobre el sistema de anillos básico de los inhibidores SGLT y la forma general como se definen los compuestos bajo el alcance de la cláusula 1.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9831697	1 a 16	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 16	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1 a 16	Nivel Inventivo
D4	Artículo 3	1 a 16	Nivel Inventivo

774 761

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Clara Cecilia Castellanos de Jalmes
Jefe de la División de Nuevas Creaciones [E]

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 28 JUN 2007

CONCEPTO TÉCNICO Número 0937	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--	--

762

EXAMEN TÉCNICO DE FONDOS			
Nº Radicación	00-77048	Fecha de presentación	10/10/2000
Nº Prioridad	US60/158,773 US60/194,615	Fecha de Prioridad	12/10/1999 05/04/2000

Palabras clave	SGLT2	GLUCOSIDES
----------------	-------	------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA
A61K31/70

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES
WO0127128
Patente Original

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Relvindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. Afectadas

Observaciones

Fecha del examen	16/03/2006