

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.

752 Z
745
747

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 o bien 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 estómago. 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

750
743
745

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.

751 2
744
746

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

753
4
746
748

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
749

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

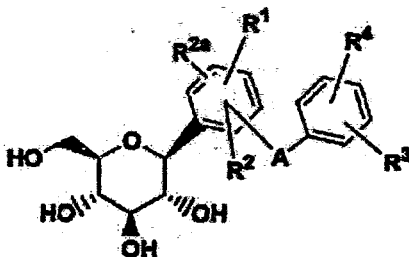
CH/MEV

anexos

7584
~~748~~
 750

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, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ 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;

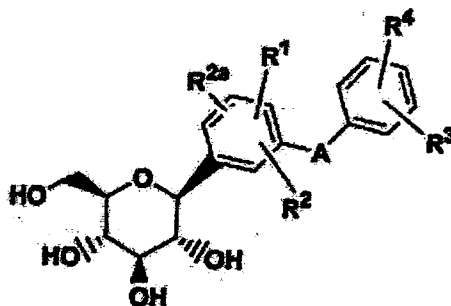
7567

749
751

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, $-SR^{5a}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ 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, $-SR^{5a}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ 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_8 .

7578

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 $OCHF_2$;

750
752

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

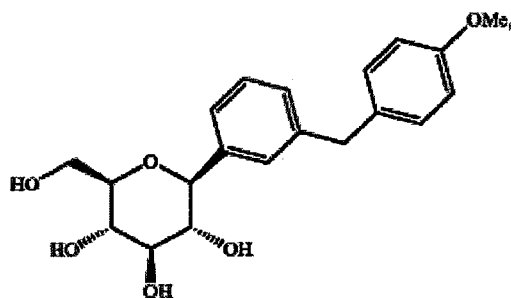
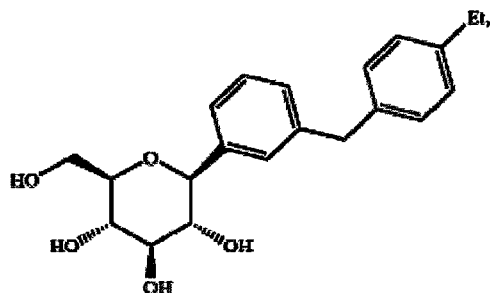
$R^{5e}-C(=O)-NH-$, $-SOR^{5f}$, SO_2R^{5g} , fenilo, $-NHSO_2$ fenilo, $-NHSO_2R^{5d}$, CO_2H , tiadiazol, tetrazol, $-OCH_2$ fenilo, $-OCF_3$, Ofenilo, o H.

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 C_1 a C_8 alquilo, COR^{6b} , $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $R^{5a}O$, $-OCHF_2$, OCF_3 , o SR^{5e} .

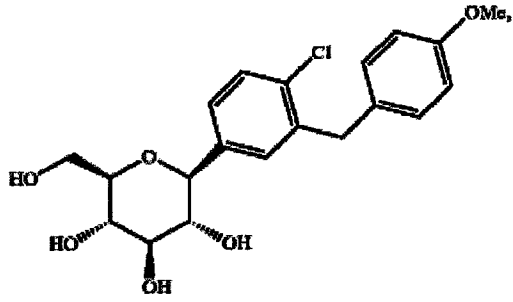
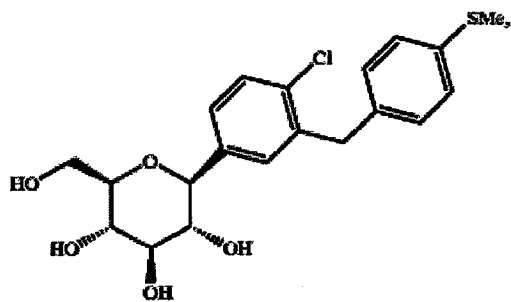
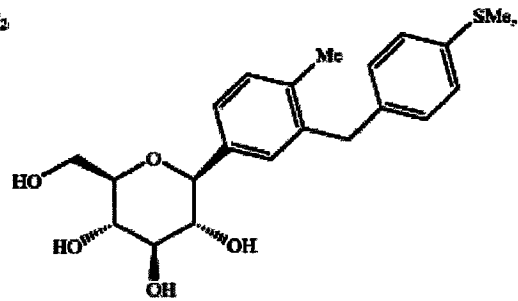
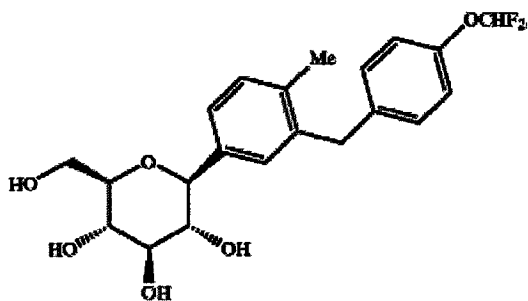
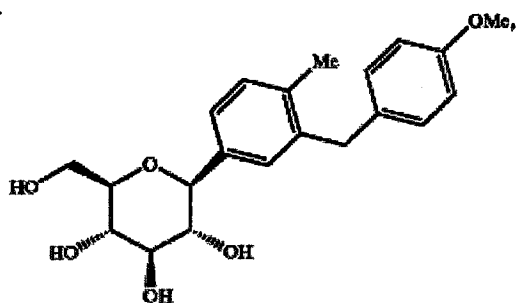
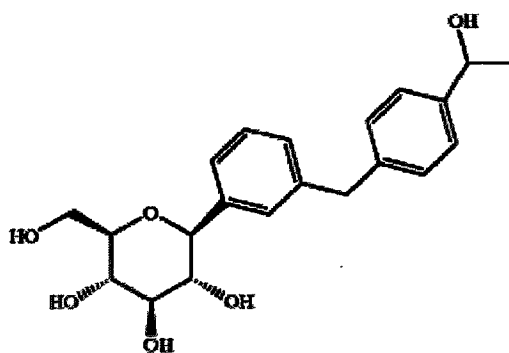
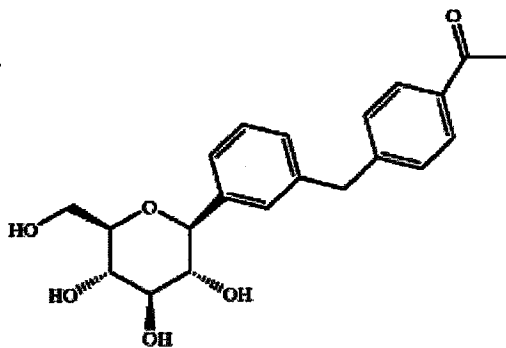
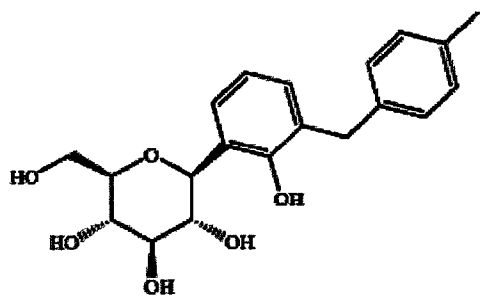
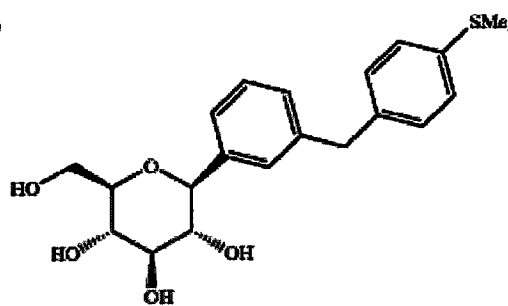
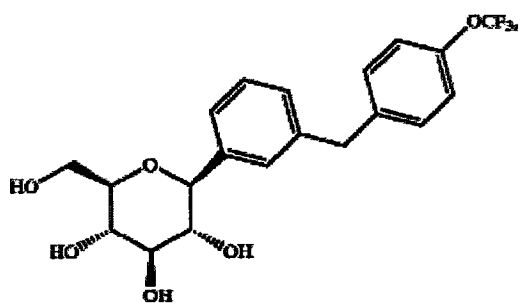
8. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque A es CH_2 , R^1 es hidrógeno, halógeno o C_1 a C_8 alquilo; y R^4 es C_1 a C_8 alquilo; $R^{5a}O$, $-OCHF_2$, o $-SR^{5e}$.

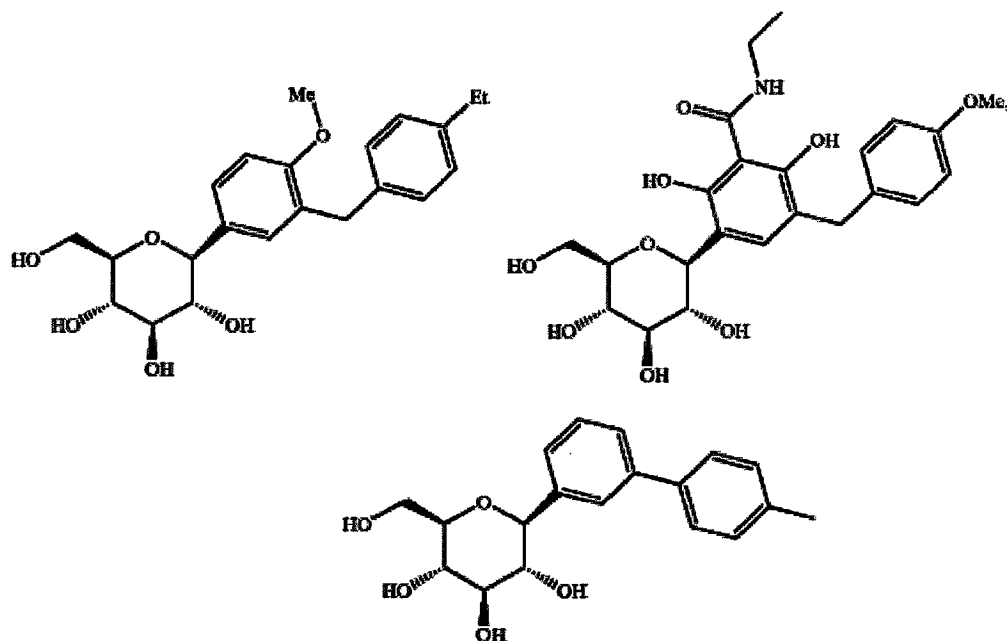
9. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque R^4 es 4- C_2H_5 .

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

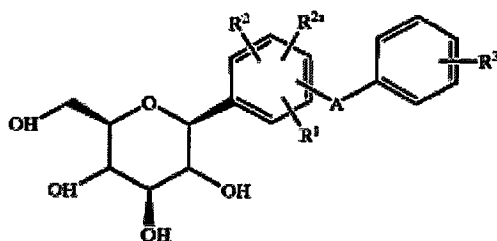


788 OK

~~751~~
753

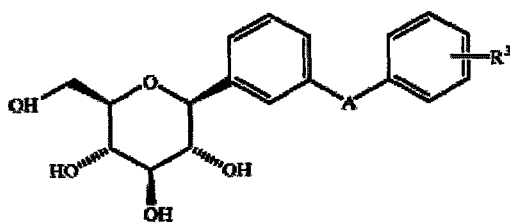
75910
758
754

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-butyl, 4- SO_2Et , 4- SO_2 -n-propilo, 4- SO_2Ph , o 4-SOMe.

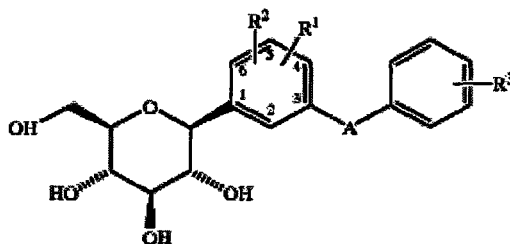
12. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



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.

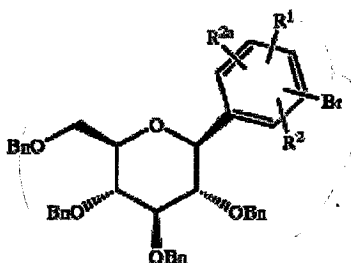
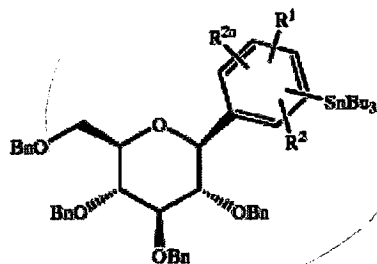
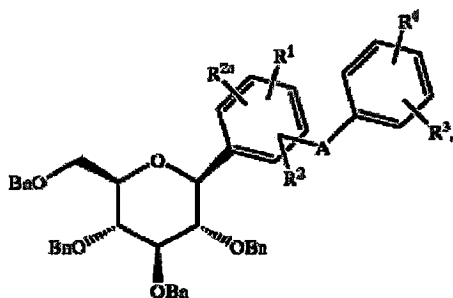
13. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



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

762 13
 755
 256



caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , C_1 a C_8 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 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_8 alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ 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_8 alquilo;

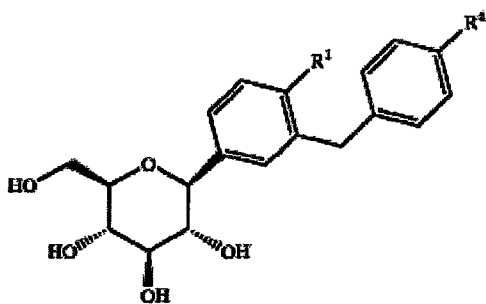
R^6 y R^{6a} , son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo;

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 $(CH_2)_n$

761 12
~~781~~
 752

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



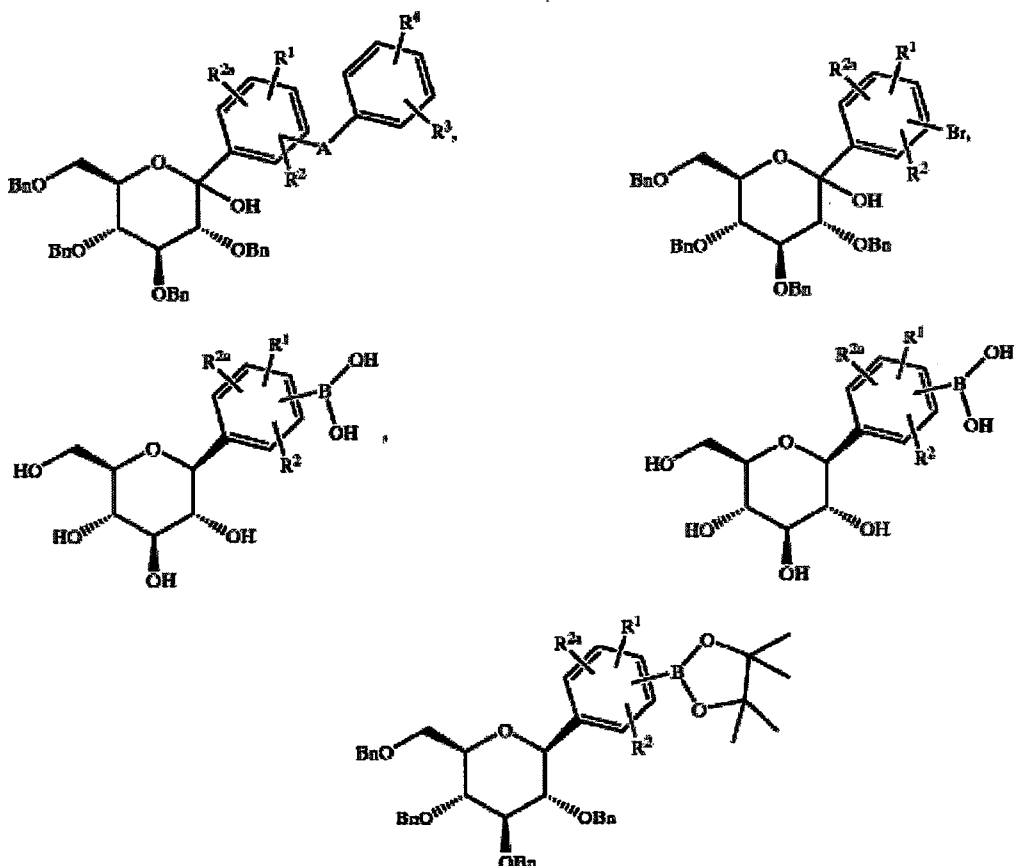
15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo, farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto que tiene la estructura

76314
756
758

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 , $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CH(OR^{5b})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-NHCOR^{5c}$, $-NHCO_2R^{5d}$, $-NHCO_2$ 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_8 alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^{6a}$, $-$

76418
757
759

NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂fenilo, fenilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂fenilo, o un heterociclo de cinco miembros, el cual puede contener de 1 a 2 heteroátomos de O, ó R³ y R⁴ 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;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} y R⁵ⁱ son independientemente C₁ a C₈ alquilo;

R⁶ y R^{6a} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo;

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

765
760

**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.

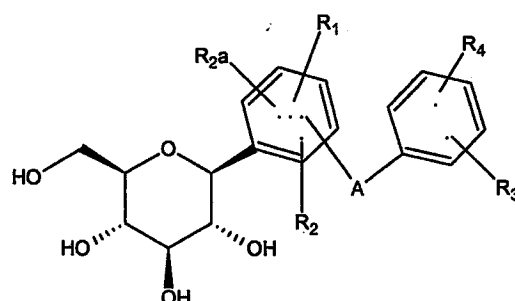
- La respuesta al requerimiento técnico de fondo allegada mediante memorial de fecha 17/04/2007 que se encuentra en los folios 750 a 764 y que contiene un nuevo capítulo reivindicatorio.

2. OBJETO DE LA INVENCIÓN:

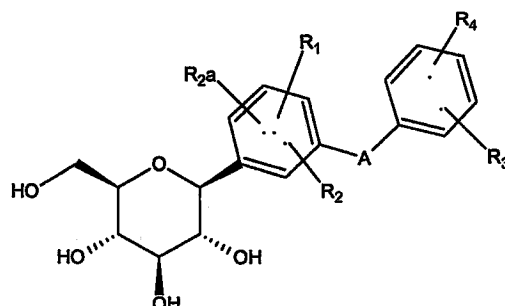
La solicitud hace referencia a ***"Inhibidores de SGLT2 de glucósidos de c-arilo y método"***

- **Reivindicaciones 1 a 14:**

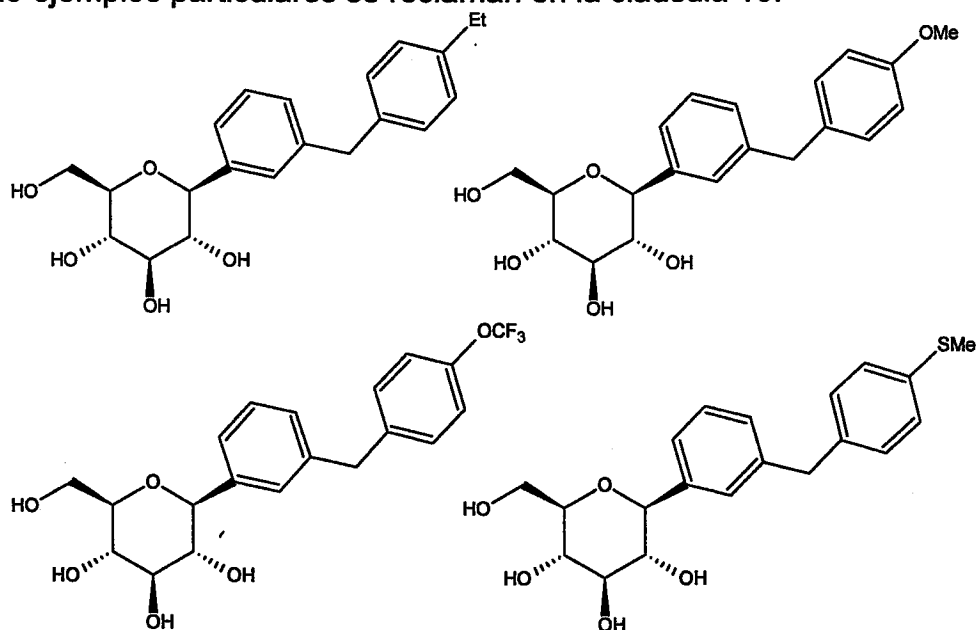
Se reivindica un compuesto que tiene la fórmula estructural:



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



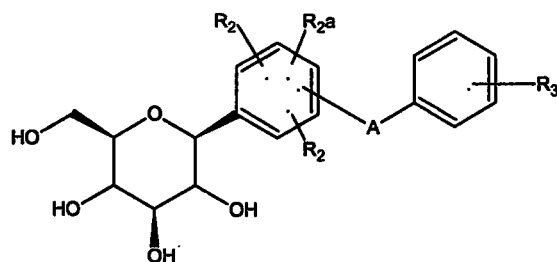
Y como ejemplos particulares se reclaman en la cláusula 10:



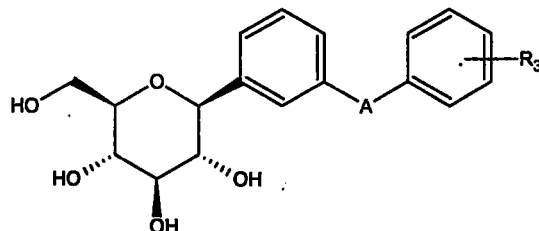
Entre otros...

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

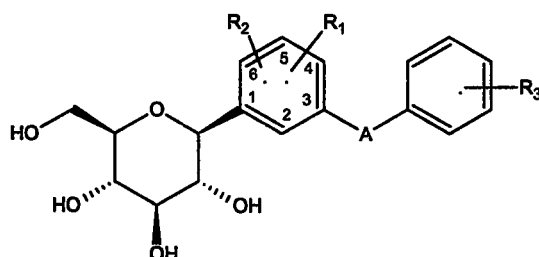
767
762



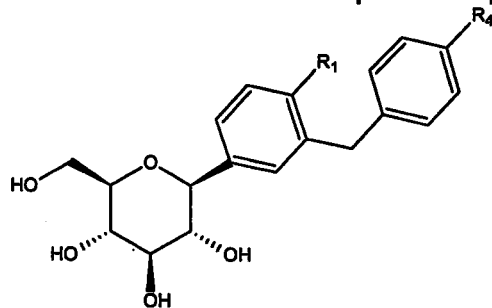
Y compuestos que presentan la estructura:



Y compuestos que presentan la estructura:



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

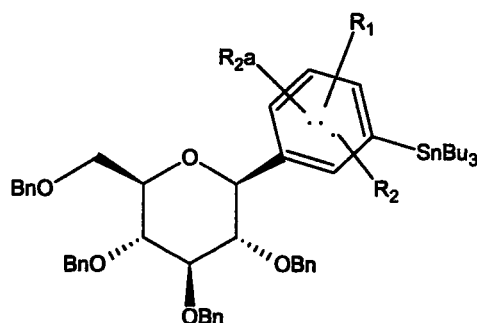
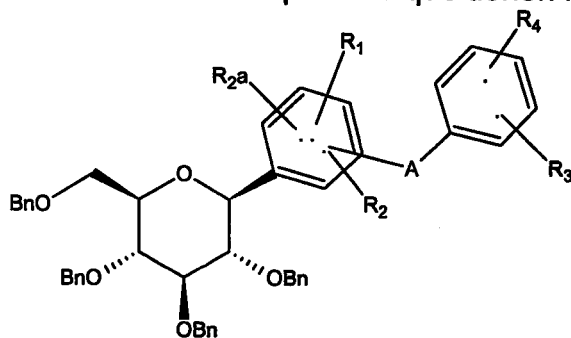


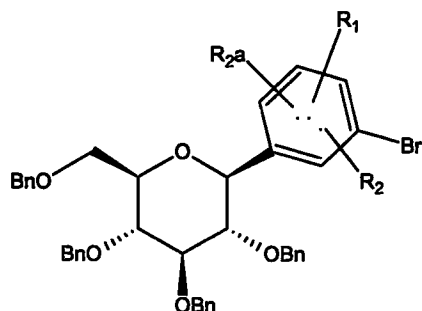
• **Reivindicación 15:**

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

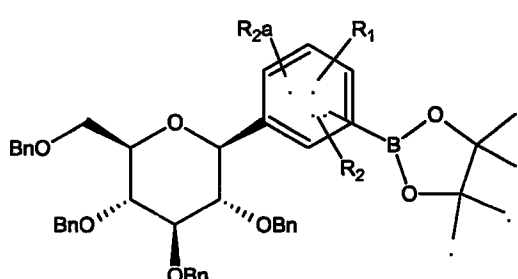
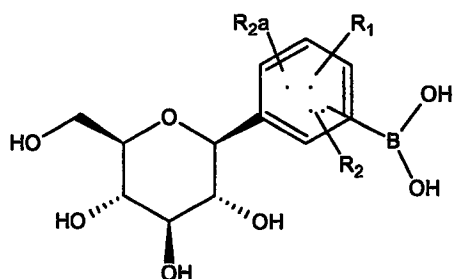
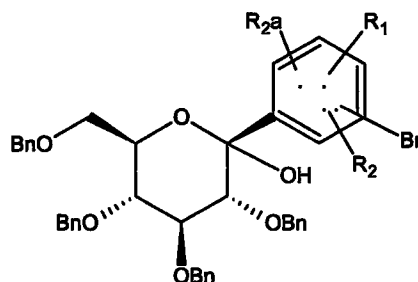
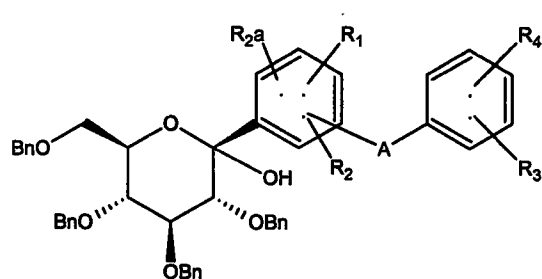
• **Reivindicación 16:**

Se reivindican compuestos que tienen las estructuras:



701
763

Y se reclaman los compuestos que tienen las estructuras:



Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/70** 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 "o dos de **R₁**, **R₂** y **R_{2a}** junto con los carbonos a los cuales están unidos,

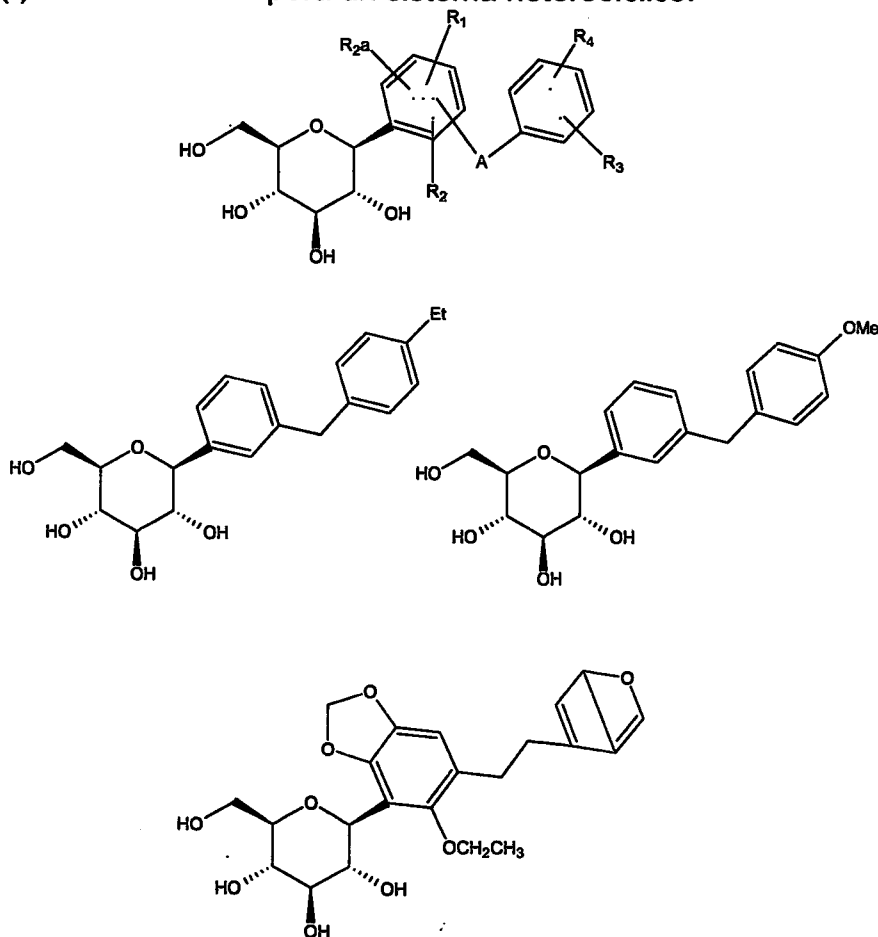
pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco elementos, los cuales pueden contener 1 a 2 heteroátomos de O en el anillo"

- 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

770
269
269

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 Seiyaku 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 Seiyaku 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 Seiyaku 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

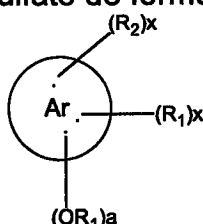
solicitud en estudio.

6.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO:

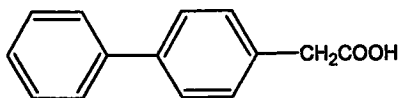
El artículo 18 de la decisión 486 dispone "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

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**.

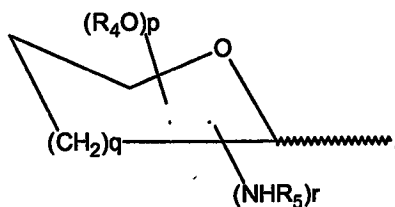
- La anterioridad **D1** por ejemplo, presenta compuestos de tipo aril-C-glicosídicos y ésteres de sulfato de fórmula:



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

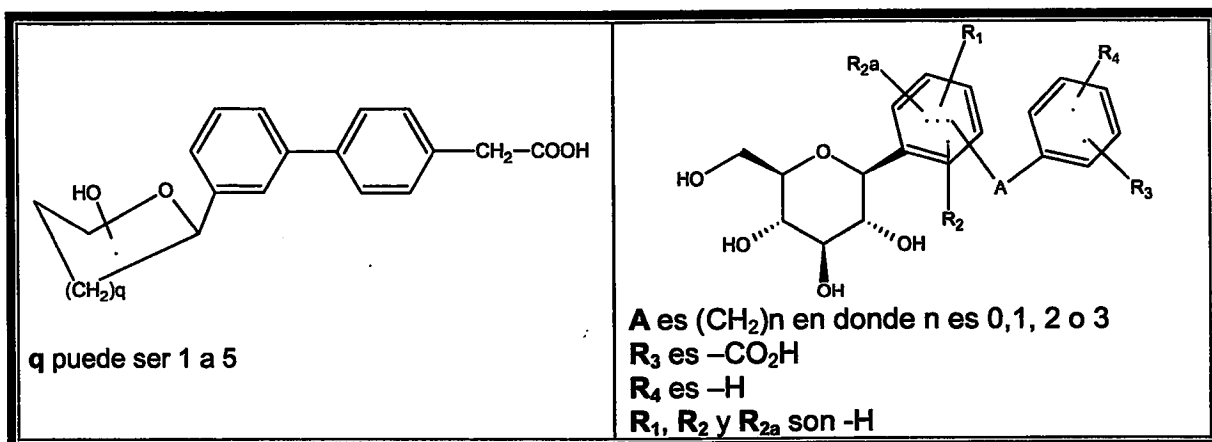


Y la parte 1'-glicosídica tiene la fórmula estructural (II):



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.

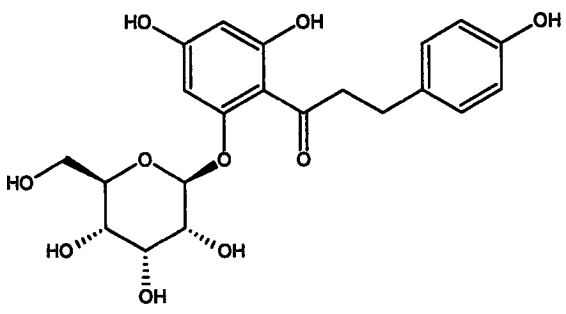
Ahora bien, si se efectúa la comparación elemento por elemento entre las estructuras reclamadas por el interesado y aquellas reveladas en **D1**, se encuentra analogía estructural entre las mismas en el siguiente sentido:



765
767

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 -.



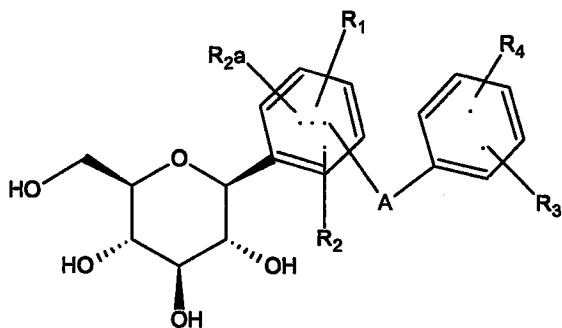
La publicación **D2** por ejemplo, señala que el compuesto Florizina demuestra una actividad alta y un fuerte efecto inhibitorio del transportador SGLT junto con un aumento significativo de la glucosa urinaria cuando se ha administrado en ratas de forma intraperitoneal.

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.

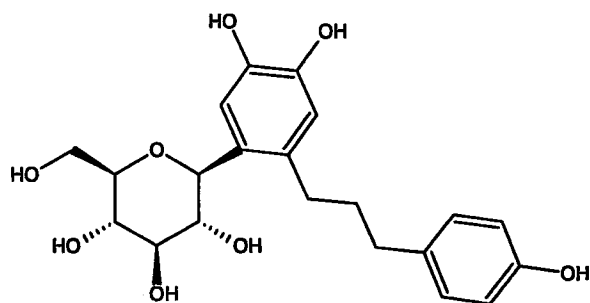
La publicación **D4** especifica algunos cambios efectuados sobre la estructura molecular de Florizina como es la modificación de algunos grupos –OH sobre la molécula de glucosa.

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.

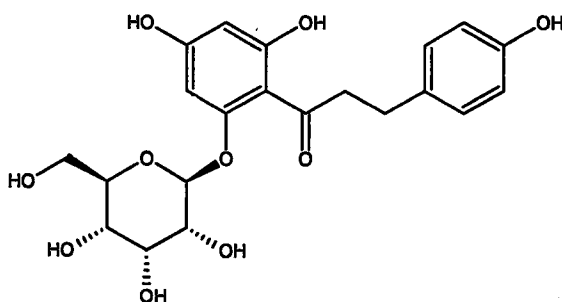
Ahora bien, si se analiza la relación estructura-actividad existente en torno a la molécula de Florizina y se compara con las estructuras reclamadas bajo la fórmula representada en la cláusula 1 (ver ejemplo de una de las modalidades posibles de la invención que a continuación se señala):



FÓRMULA (I)



MODALIDAD DE LA INVENCIÓN



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 forma 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

774 767 769

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 de Jaimes

Clara Cecilia Castellanos de Jaimes
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
---------------------------------	-------------------------------------

768
770

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
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 BÚSQUEDA
A61K31/70

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
WO0127128	
Patente Original	

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Reiv. Afectadas

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	16/03/2006