

769
771

As. 83.298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-077048- -00014-0000

Fecha: 2007-09-21 15:47:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

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. 7701 del 28 de junio 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. 0937 notificado por fijación en lista de fecha 28 de junio de 2007.

En atención a la objeciones del señor examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente con 1 – 9 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 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.

Así mismo se han eliminado las reivindicaciones 2, 3, 5, 7, 8, 9, y 11. En cuanto a las objeciones presentadas por el señor, relacionadas con la altura inventiva de la solicitud, es claro que las nuevas reivindicaciones diferencian aun más los compuestos de la presente solicitud de los divulgados por el arte previo. Como se puede apreciar, las nuevas reivindicaciones hacen necesaria la presencia de H, alquilo o halógeno en R¹, lo cual no es enseñado ni sugerido por ninguna de las anterioridades.

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.

Resulta, entonces, necesario insistir en los argumentos presentados en respuesta al concepto técnico anterior. Principalmente porque el examinador ha decidido, convenientemente, pasar por alto la aplicación específica de los compuestos de la presente solicitud. Para el técnico con habilidad ordinaria en la materia resulta perfectamente claro que los compuestos de la presente solicitud son inhibidores de SGLT2, en tanto que los divulgados por el arte previo no lo son. La obtención de un compuesto que es un inhibidor específico requiere de altura inventiva. Nada en el arte previo citado por el señor examinador enseña o sugiere como hacerlo, y el señor examinador no proporciona argumentos específicos que demuestren, más allá de toda duda, que el técnico con habilidad en la materia posee los conocimientos necesarios para derivar, de manera obvia, la materia de la presente solicitud.

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

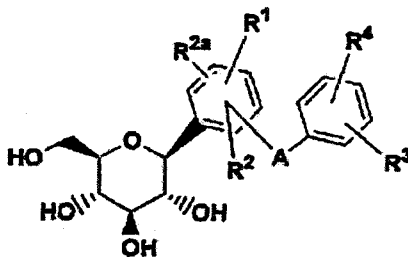
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Septiembre 21 de 2007

CH
anexos

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, alquilo, o halógeno;

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} , $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ 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 3,4-(OCH_2O);

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;

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

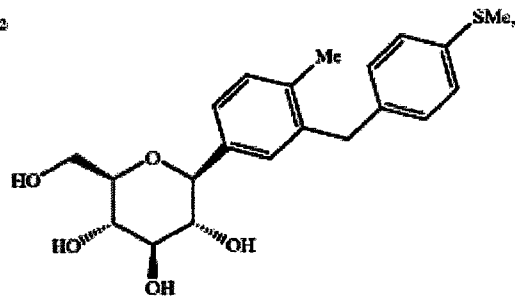
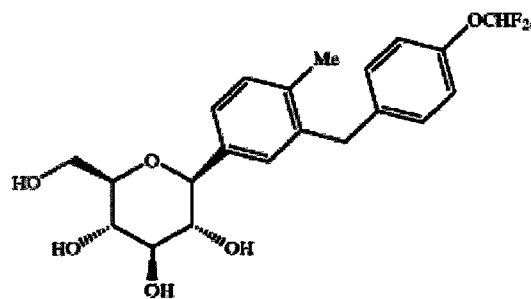
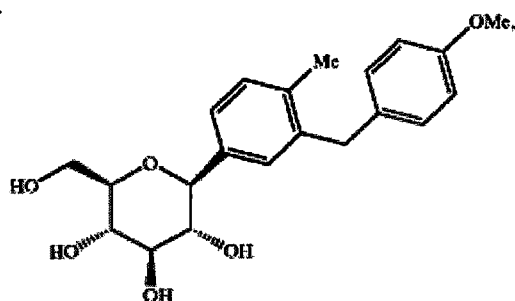
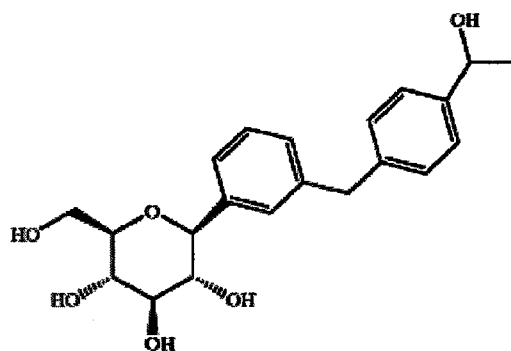
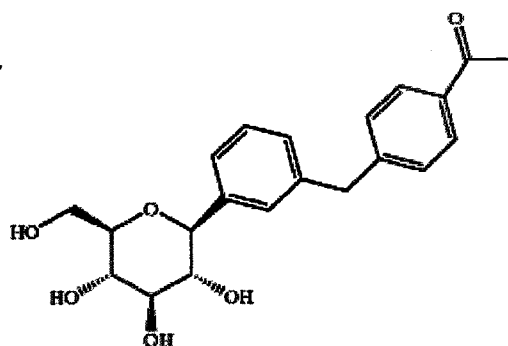
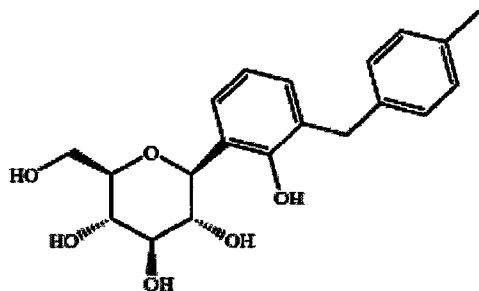
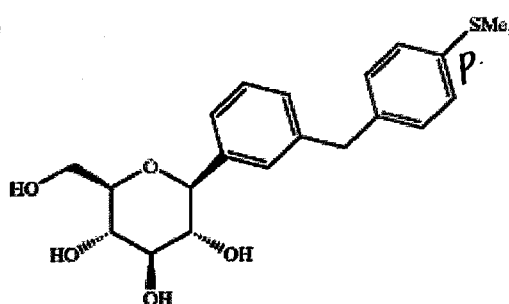
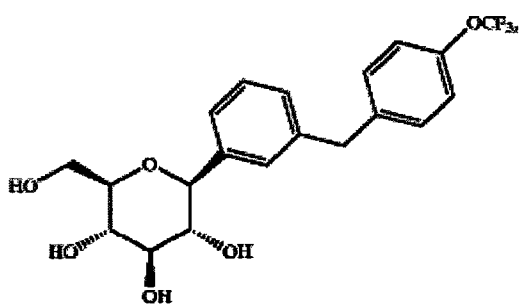
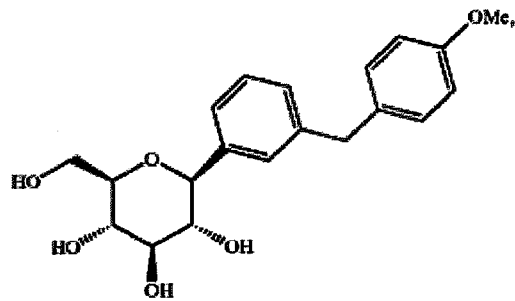
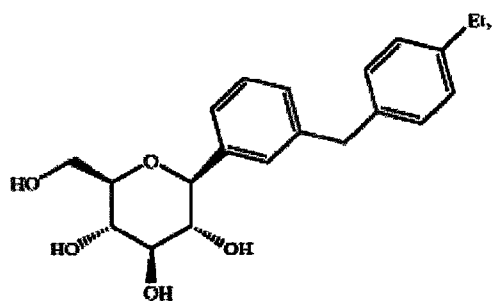
3. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque

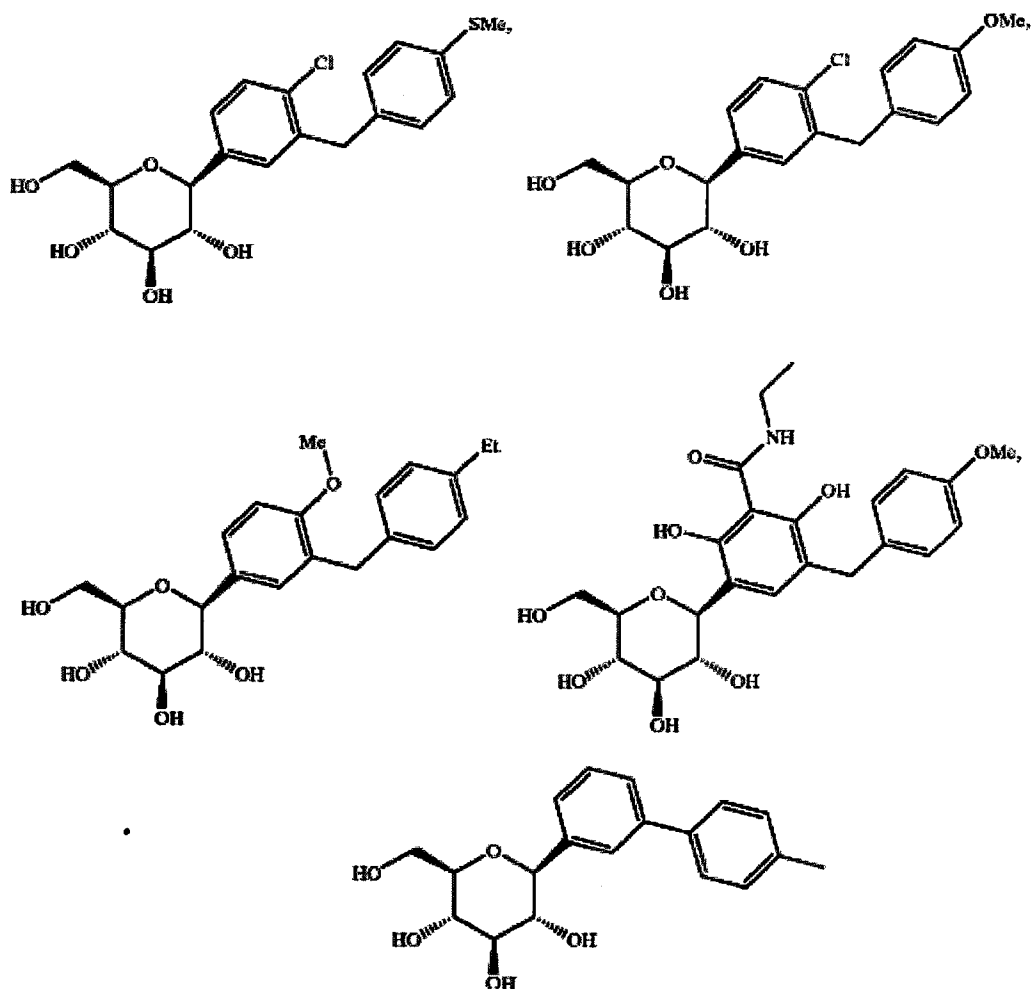
A es CH_2 ;

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados de H, o halógeno; y

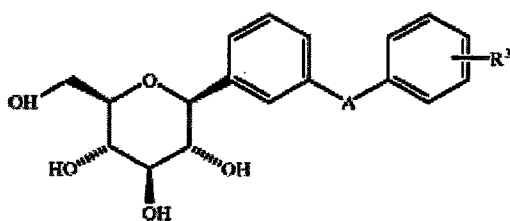
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de C_1 a C_8 alquilo y OR^{5a} .

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





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



Donde

A:

Enlace

Enlace

Enlace

(CH₂)₂

(CH₂)₂

(CH₂)₃

R³:

H

3-Me

4-MeO

H

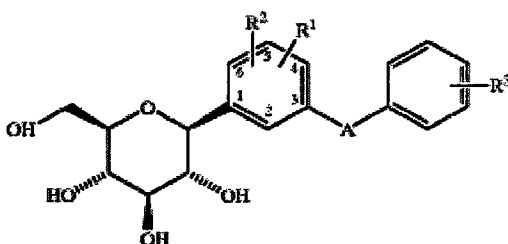
4-Me

H

~~277~~
779

(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.

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

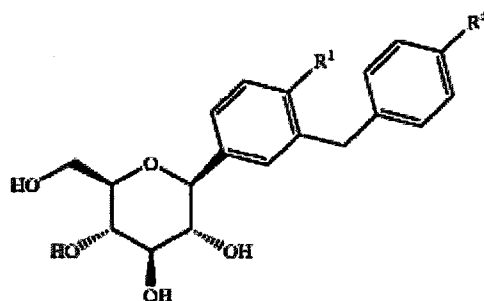


donde

<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
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

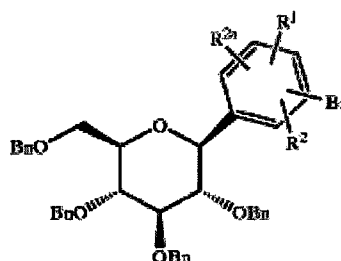
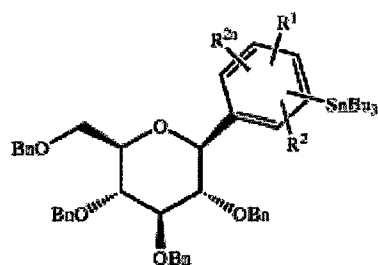
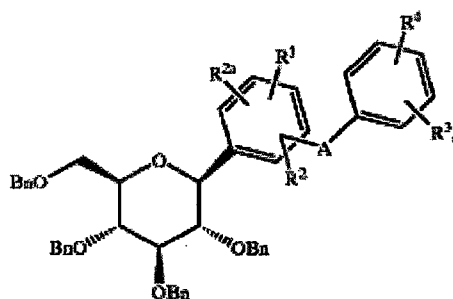
CH ₂	5-Me	H	4-Et
CH ₂	5-Me	6-Me	4-OMe
CH ₂	6-Me	H	4-Et

(7) El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



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

9. Un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque

R¹, R² y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR⁵, C₁ a C₈

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, $\text{OCH}_2\text{Fenilo}$, C_1 a C_8 alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5b}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}^{6a}$, $-\text{NHCOR}^{5c}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$, $-\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, Fenilo, $-\text{SR}^{5e}$, $-\text{SOR}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5g}$, $-\text{SO}_2\text{fenilo}$, 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;

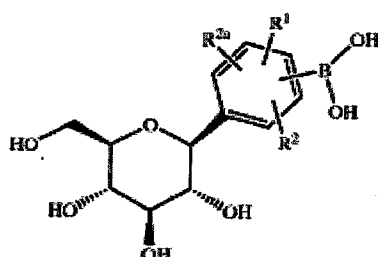
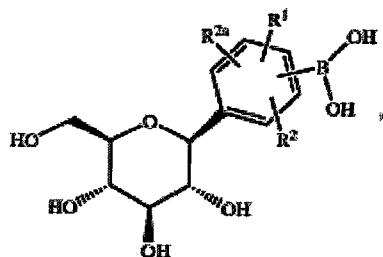
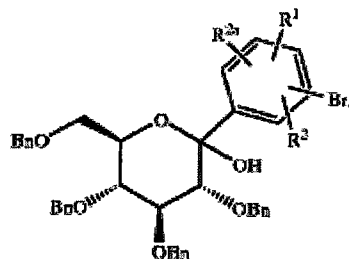
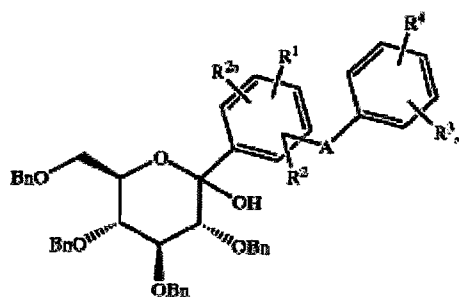
A es O, S, NH o $(\text{CH}_2)_n$ en donde n es 0-3,

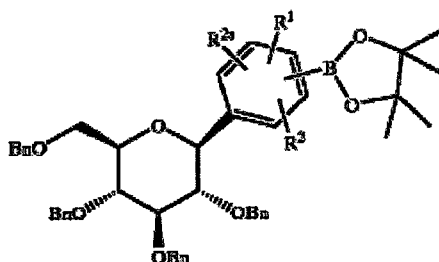
y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y todos los estereoisómeros del mismo,

con la condición de que A es $(\text{CH}_2)_n$

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 , $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5b}$, $-\text{CH}(\text{OR}^{5h})\text{R}^{6d}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$, COR^{6b} , $-\text{NHCOR}^{5c}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$, $-\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, fenilo, $-\text{SR}^{5e}$, $-\text{SOR}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5g}$, $-\text{SO}_2\text{fenilo}$ o 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, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ fenilo, fenilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ 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 $(CH_2)_n$ en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o todos los estereoisómeros del mismo.

733

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

Radicación No. 00 77048

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₇₀

Concepto Técnico No. 1934

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 5 a 163

1.2. Reivindicaciones: Folios: 164 a 184
Folios: 702 a 713 Memorial de 04/08/2006
Folios: 748 a 757 Memorial de 17/04/2007
Folios: 774 a 780 Memorial de 21/09/2007

1.3. Prioridad: Folios: 189 a 282 US60/194,615 de 05/04/2000
429 a 513 US60/158,773 de 12/10/1999

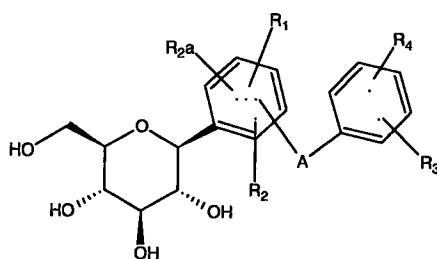
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

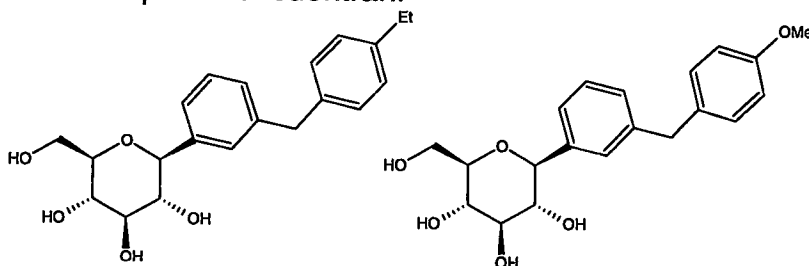
Inhibidores de SGLT2 de glucósidos de C-arilo y método

Reivindicaciones

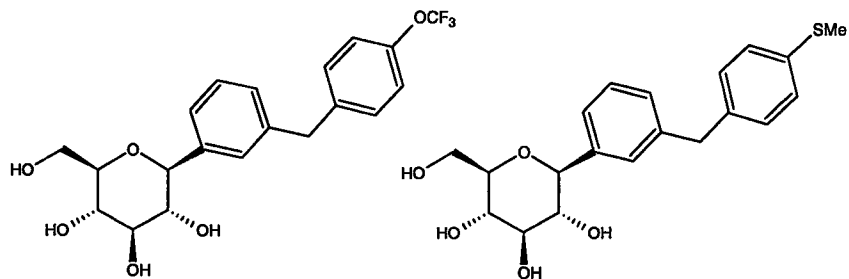
Reivindicaciones 1 a 7 y 9: Se reivindican compuestos de la fórmula estructural (I):



Dentro de los que se encuentran:

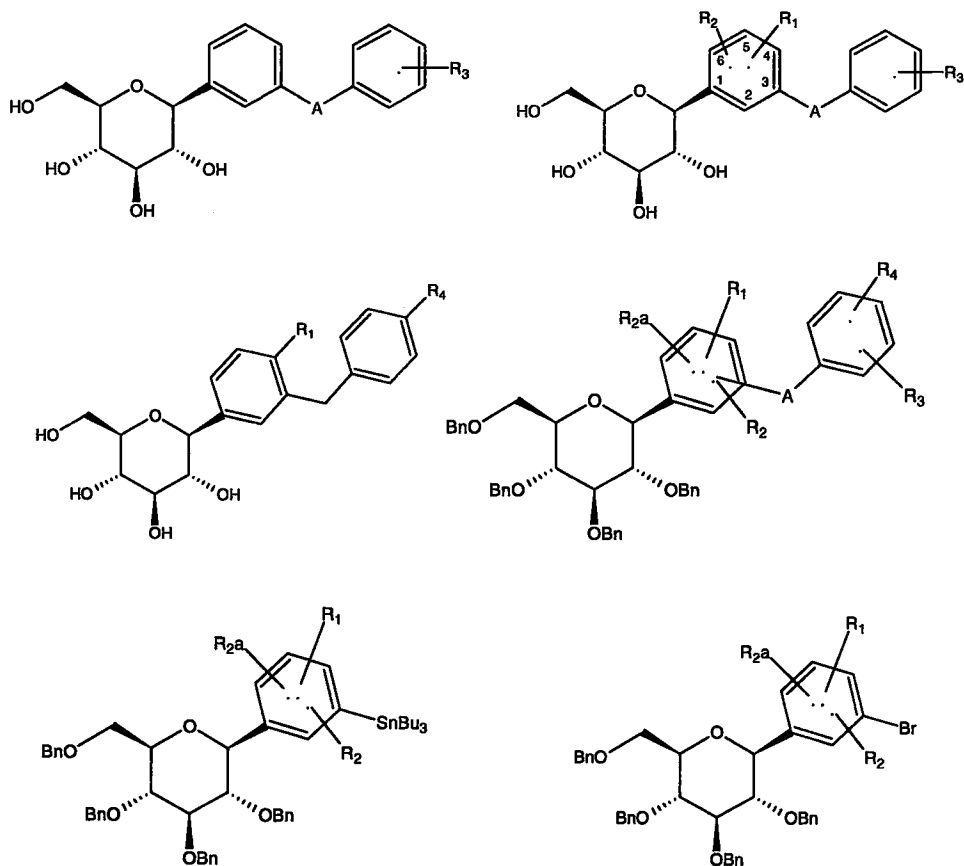


784

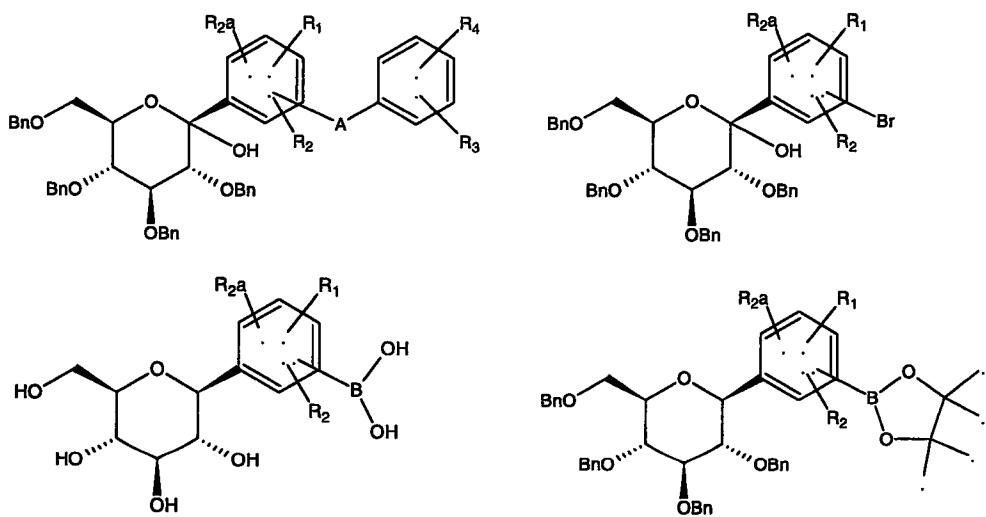


Entre otros...

Además se reivindican los compuestos que tienen las estructuras:



O un compuesto de la fórmula:



Reivindicación 8: Se reivindica una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se define en la cláusula 1 y un portador del mismo.

785

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a glucósidos de C-arilo, los cuales son inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes de sodio que se encuentran en el intestino y el riñón. El desarrollo de nuevos agentes antidiabéticos, seguros y oralmente activos era necesario para complementar la existencia de terapias que incluían solo las sulfonil-úreas, las tiazolidindionas, la metmorfin a e insulina, además se requería evitar los efectos colaterales potenciales asociados al uso de estos agentes convencionales.

Se ha señalado además que la hiperglicemia es una marca de contraste de la diabetes tipo II y el SGLT2 parece ser el transportador principal responsable de la recaptación de glucosa. El inhibidor específico de SGLT2 –florizina- inhibe este proceso de recaptación y el tratamiento de término largo con un inhibidor evidencia una respuesta superior a la insulina y retarda el inicio de nefropatía y neuropatía, no obstante, la florizina no es un atractiva como fármaco oral puesto que sufre hidrólisis intestinal de ahí la necesidad de desarrollar fármacos como los reivindicados.

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

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 12/10/1999, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

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.

786

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.

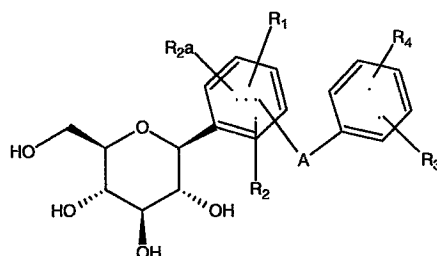
Anterioridades **D1**, **D2**, **D3** y **D4** en los folios 718 a 738.

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

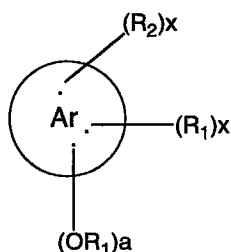
4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

Conforme a la evaluación de nivel inventivo, realizada por esta Dependencia en la oportunidad jurídica anterior, se le comunica al señor solicitante que a través de la comparación de materia realizada entre el objeto reclamado y el estado de la técnica contenido en las anterioridades **D1**, **D2**, **D3** y **D4** fue posible evidenciar la derivación evidente del objeto contenido en las cláusulas 1 a 9 a partir de las enseñanzas contempladas en las publicaciones en comento.

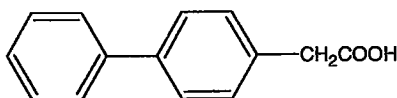
Como se había señalado, la materia reclamada hace referencia a compuestos derivados de C-glicósidos que presentan la fórmula estructural (I) – ver cláusulas 1 a 9 de los folios 774 a 780 -:



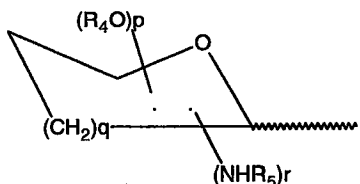
- El arte previo publicado en el documento **D1** presenta compuestos de tipo aril-C-glicosídicos y ésteres de sulfato de fórmula:



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



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



782

Para la cual:

R₄: es un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi-alquilo o un grupo acilo

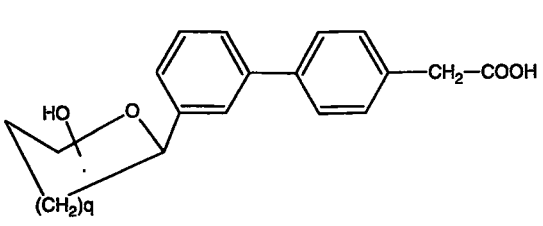
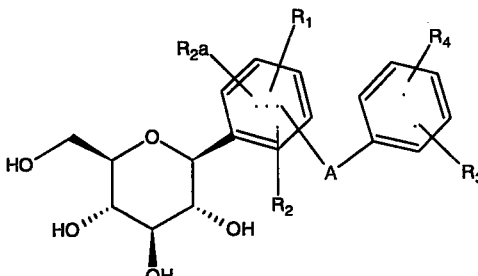
R₅: es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo

p: corresponde a un número de 1 a 5

q: corresponde a un número que se selecciona entre 1 ó 2, y

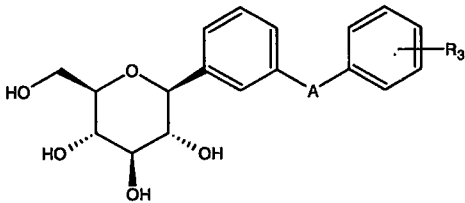
r: corresponde a un número entre 0 ó 1.

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

Anterioridad D1	Fórmula (I) reclamada
 q puede ser 1 a 5	 A es (CH₂)_n en donde n es 0,1, 2 ó 3 R₃ es -CO₂H R₄ es -H R₁, R₂ y R_{2a} son -H

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 reveladas 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.

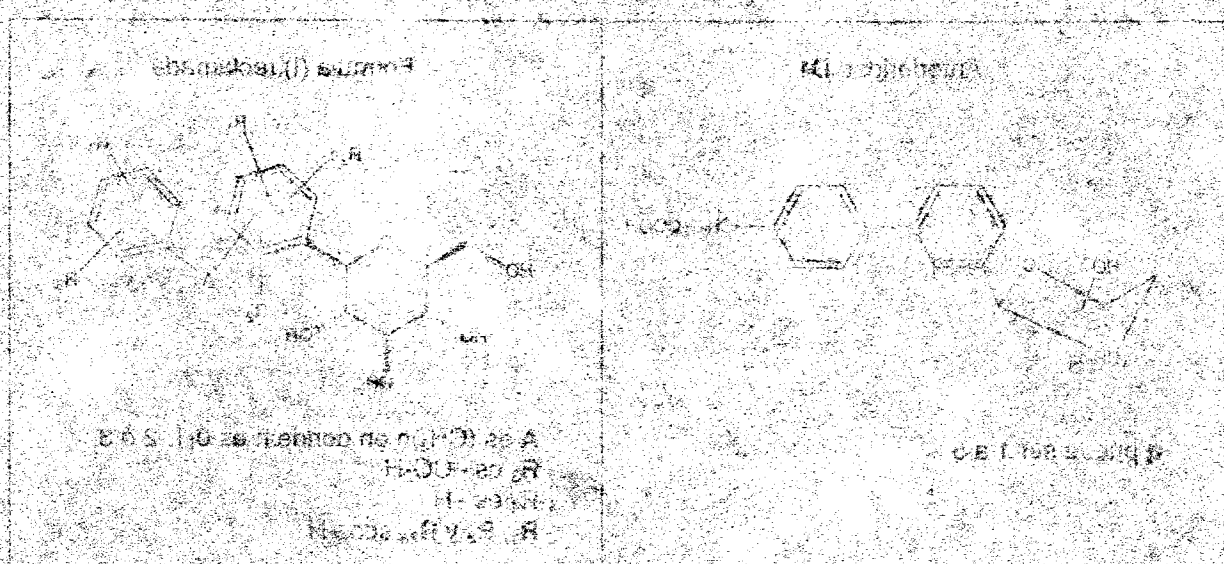
De otro lado, a partir de la comparación estructural es claro que las modalidades especiales reclamadas por el señor solicitante en las cláusulas 4 y 5, como es el caso de los derivados de la fórmula:



Para los que **A** es un enlace y **R₃** es 3-Metilo o 4-MeO son estructuras derivadas de los núcleos revelados por la anterioridad D1 cuya única diferencia estriba en la incorporación de un grupo carboxilo en el anillo de fenilo lateral, diferencia que no determina resultados inesperados o sorprendentes en cuanto a la actividad farmacológica de los compuestos se refiere, es decir en cuanto a la inhibición del transportador específico SGLT2. En este sentido, resulta claro que a los ojos de un conocedor de la materia técnica los compuestos de la solicitud se derivan

En el grupo de hidroxilo un grupo carbonilo o un grupo amino.
 En el grupo de hidroxilo un grupo amino o un grupo carbonilo.
 En el grupo de hidroxilo un grupo amino o un grupo carbonilo.
 En el grupo de hidroxilo un grupo amino o un grupo carbonilo.
 En el grupo de hidroxilo un grupo amino o un grupo carbonilo.

Algunas veces se efectúa la conversión de algunos de los grupos hidroxilo en grupos amino o carbonilo, o viceversa, en el mismo compuesto, para obtener compuestos con propiedades diferentes.



Algunas veces se efectúa la conversión de algunos de los grupos hidroxilo en grupos amino o carbonilo, o viceversa, en el mismo compuesto, para obtener compuestos con propiedades diferentes.

En algunos casos se efectúa la conversión de algunos de los grupos hidroxilo en grupos amino o carbonilo, o viceversa, en el mismo compuesto, para obtener compuestos con propiedades diferentes.

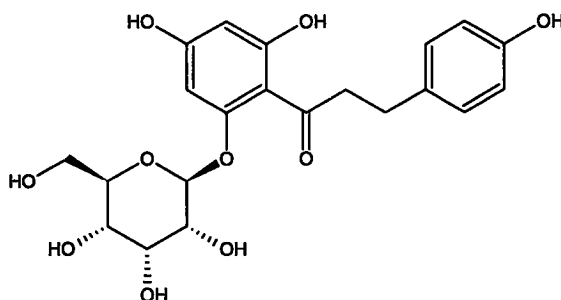


En algunos casos se efectúa la conversión de algunos de los grupos hidroxilo en grupos amino o carbonilo, o viceversa, en el mismo compuesto, para obtener compuestos con propiedades diferentes.

788

evidentemente de las enseñanzas reveladas en la anterioridad **D1** y resulta tan cierto y claro que no se puede dudar racionalmente de ello porque las analogías estructurales se presentan de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad de que a partir de los conocimientos revelados en la anterioridad en comento era posible llegar a la solución reivindicada por el señor solicitante.

- Y no siendo suficiente con ello, a partir de las anterioridades **D2**, **D3** y **D4** es posible entender 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 – como el que a continuación se presenta.



Ya en la oportunidad anterior se había señalado cómo el documento **D2** revelaba resultados alentadores en torno a la actividad y al efecto inhibitorio del compuesto Florizina sobre el transportador SGLT y al aumento significativo de la glucosa urinaria cuando se ha administraba en ratas de forma intraperitoneal.

- Respecto de la publicación **D3** se señaló en el examen previo cómo la relación estructura – actividad de derivados de 4'deshidroxi-florizina había sido comprobada a través de diferentes cambios estructurales que admitió el núcleo y farmacóforo de Florizina. Dentro de los cambios se encuentra la incorporación de grupos y sustituyentes en las posiciones 3 y 4 de los anillos y modificaciones entre los anillos A y B de la estructura (es decir entre los dos anillos de fenilo). En la publicación se concluye que la estructura no admite modificación en el puente que une los dos fenilos porque redundaría en una pérdida total de la actividad y cómo la incorporación de un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo B es necesario para conservar las propiedades farmacológicas y cómo pequeñas modificaciones sobre este grupo generan pérdida de la actividad.

Estas enseñanzas demuestran cómo la materia reclamada en las cláusulas 1 a 9 y que conservan analogía estructural con el núcleo de la florizina constituyen materia derivada del arte previo revelado en **D2** porque esta publicación desde 1996 señalaba pautas para efectuar modificaciones sobre el farmacóforo de los inhibidores SGLT2 y la única diferencia que reporta la materia reclamada es el hecho de haber eliminado el grupo oxo del puente que une los anillos A y B (fenilos).

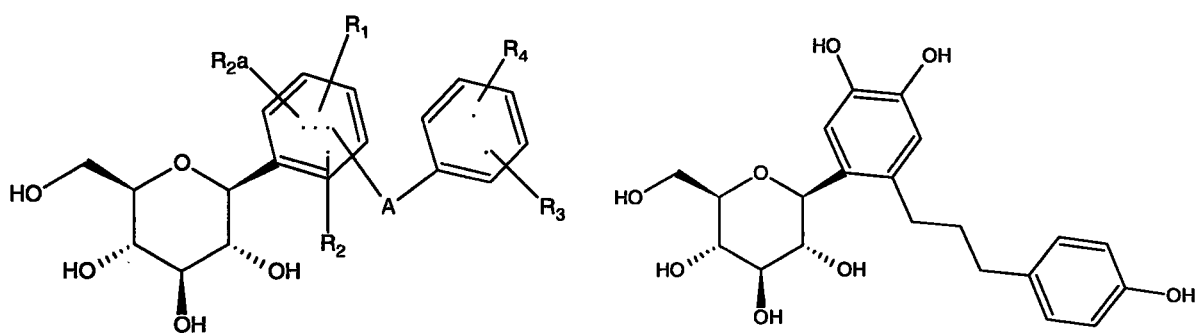
- Las enseñanzas que revela la publicación **D4** tienen que ver con los cambios estructurales que soporta la estructura molecular de Florizina, tal es el caso de la incorporación de grupos –OH sobre la molécula de glucosa.

Siendo éste el panorama que señalan las publicaciones y la analogía evidente que señalan las estructuras reclamadas bajo la fórmula (I), con respecto a la molécula de florizina y su farmacóforo contemplado en las anterioridades **D2**, **D3** y **D4**,

789

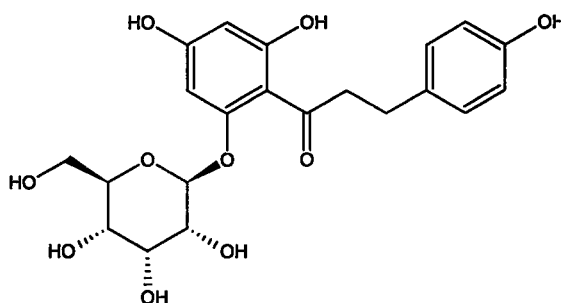
resulta claro que una persona versada en la materia técnica podría emplear las enseñanzas reveladas en cualquiera de los documentos citados (D2, D3 ó D4) de manera conjunta con las orientaciones reveladas por D1, con el ánimo de anticipar las modificaciones sobre la estructura química y de esta manera llegar a los compuestos reclamados en las cláusulas 1 a 9 de los folios 774 a 780 bajo las fórmulas Markush (presentadas en el aparte objeto de la invención), los cuales si bien constituyen una alternativa terapéutica para el tratamiento de la diabetes, no presentan diferencias significativas con respecto al arte previo, además son obvias y se derivan evidentemente del estado del arte.

Como se ha mencionado, basta con analizar la relación estructura-actividad en torno al farmacóforo de la molécula Florizina para observar mediante comparación que las estructuras reclamadas bajo la fórmula (I) y sus modalidades particulares son análogos estructurales.



FÓRMULA (I)

MODALIDAD DE LA INVENCÓN



FLORIZINA

En consecuencia, a partir de dichas enseñanzas es posible inferir que los compuestos con anillos conjugados de piranosa y fenilo enlazados por cadenas alquílicas conservan la actividad inhibitora 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 inhibitora SGLT que ya demostraban moléculas análogas como la Florizina.

Por esta razón, la Superintendencia 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.

790

5. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9831697	1 a 9	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 9	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1 a 9	Nivel Inventivo
D4	Artículo 3	1 a 9	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del Señor solicitante:

- El señor solicitante afirma en su memorial de respuesta de fecha 21/09/2007 que si bien la anterioridad D1 enseñaba acerca de C-aril-glucósidos, los compuestos de la invención no requerían 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 era el caso. (ver folio 770 párrafos 2 y 3)

Como se señaló en la oportunidad jurídica, la afectación ejercida por los compuestos revelados en la anterioridad estriba en el hecho de que la materia reclamada no es producto de la actividad creativa, si bien esta Dependencia ha reconocido que la materia es nueva por las modificaciones estructurales realizadas sobre el farmacóforo, estas diferencias estructurales no determinan un salto cualitativo en la regla técnica; por el contrario, las modificaciones efectuadas son simples y la actividad farmacológica no presenta superioridad significativa con respecto al arte previo y además no existe sustento descriptivo en la solicitud para que el señor solicitante afirme que la diferencia estriba en que la estructura de Florizina es moderadora de la adhesión celular, mientras que las anticipaciones son inhibidoras SGLT2, porque la misma publicación **D2** en el folio 729 afirma que la deshidroxiflorizina presenta efecto inhibidor del transportador SGLT.

Ahora bien, tampoco las modificaciones estructurales son químicamente significativas y las publicaciones **D3** y **D4** ya marcaban el camino en torno a las modificaciones que aceptaba el farmacóforo de la molécula Florizina, estructura innovadora que desde 1996 demostró su superioridad terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo II.

- El señor solicitante afirma en cuanto a **D2**, **D3** y **D4** que dichas anterioridades divulgan inhibidores de SGLT útiles, sin embargo, la 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. Y 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) 2131-38, las propiedades de la Florizina la hacen inapropiada como droga para el tratamiento de la diabetes. (ver folio 770 párrafos 4 y 5)

791

Para afirmar la superioridad química y farmacológica de una estructura era necesario que el señor solicitante, desde el momento en que radicó el documento técnico-jurídico, hubiere incorporado en el capítulo descriptivo de la solicitud las pruebas biológicas que evidenciaran los resultados sorprendentes e inesperados alcanzados con las modificaciones estructurales que él mismo señala. No obstante, las pruebas técnicas sobre la respuesta biológica no acompañan la solicitud y en detrimento de las pretensiones del señor solicitante, el arte previo ya anticipaba las estructuras que resultan de las modificaciones por el efectuadas; en este sentido, como a los ojos de un conocedor de la materia, las diferencias químicas y funcionales no son significativas, se configura la falta de actividad inventiva en torno al diseño y desarrollo de las estructuras reclamadas.

De esta manera, no basta con afirmar la superioridad de los compuestos si no existe evidencia de ello, por esta razón, las enseñanzas de los documentos en comento no dejan de afectar la altura inventiva de la solicitud dada la obviedad de las modificaciones que para un conocedor en la materia no implican un salto cualitativo en la regla técnica en torno al farmacóforo de compuestos como la Florizina.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 9 (folios: 774 a 780).

Bogotá, D.C., 18/10/2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 1934	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
----------------------------------	--

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de octubre de 2000, bajo el número 00077048, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE SGLT2 DE GLUCÓSIDOS DE C-ARILO Y MÉTODO".

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 45 y 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en *varias oportunidades* para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que mediante escritos radicados el 5 de julio y 4 de agosto de 2006, 17 de abril y 21 de septiembre de 2007, el solicitante atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 9 contenidas en los folios 774 a 780, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

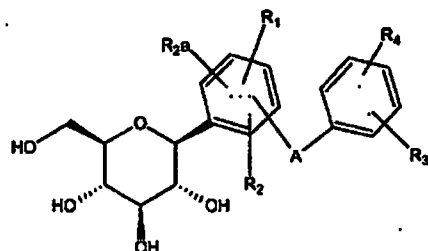
1. Objeto de la invención

En las reivindicaciones 1 a 7 y 9, se reclaman compuestos de la fórmula estructural (I):

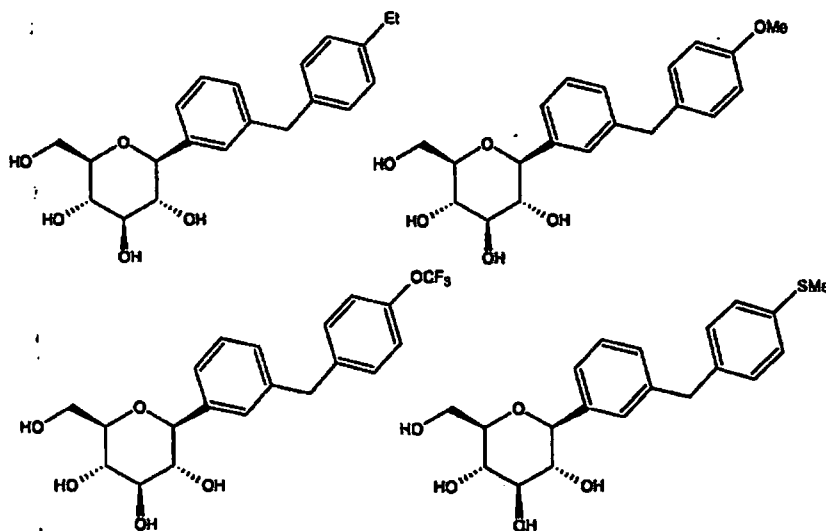
REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 39331
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

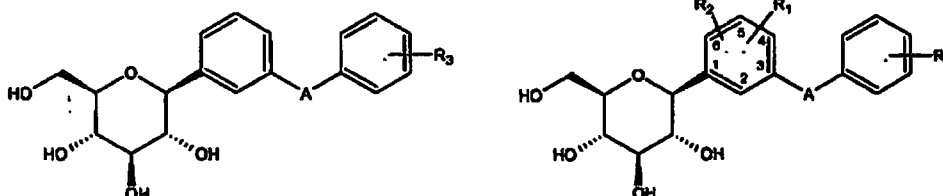


Dentro de los que se encuentran:



Entre otros...

Además, se reivindican los compuestos que tienen las estructuras:





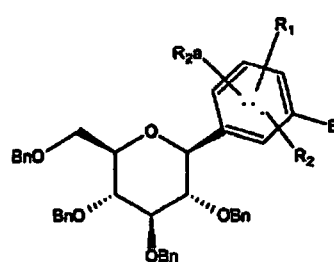
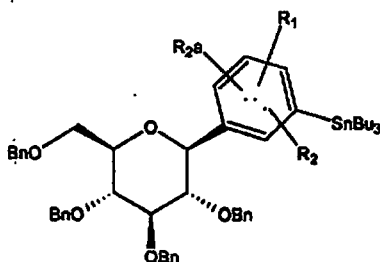
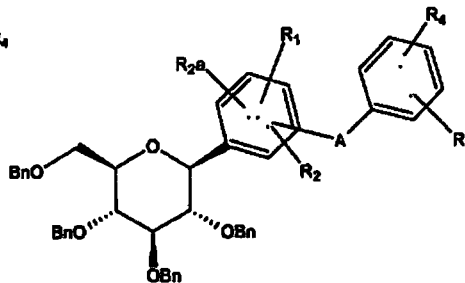
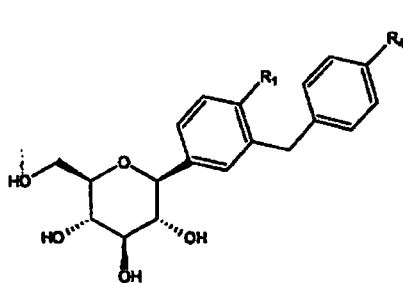
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

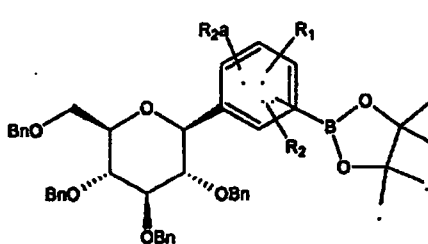
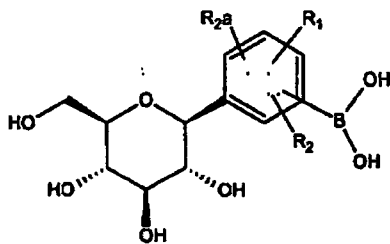
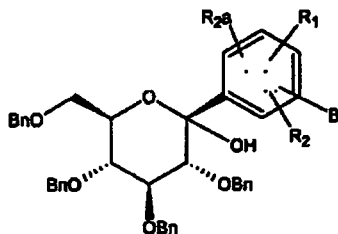
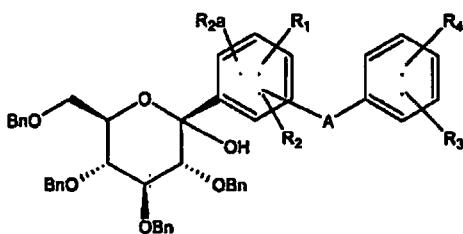
RESOLUCIÓN 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048



O un compuesto de la fórmula:



En la reivindicación 8, se reclama una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo.

2. Sustento Descriptivo

La invención se refiere a glucósidos de C-arilo, los cuales son inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes de sodio que se encuentran en el intestino y el riñón. El desarrollo de nuevos agentes antidiabéticos, seguros y oralmente activos era

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION-^m 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

necesario para complementar la existencia de terapias que incluían solo las sulfonil-úreas, las tiazolidindionas, la metmorfinina e insulina, además se requería evitar los efectos colaterales potenciales asociados al uso de estos agentes convencionales.

Se ha señalado además que la hiperglicemia es una marca de contraste de la diabetes tipo II y el SGLT2 parece ser el transportador principal responsable de la recaptación de glucosa. El inhibidor específico de SGLT2 –florizina- inhibe este proceso de recaptación y el tratamiento de término largo con un inhibidor evidencia una respuesta superior a la insulina y retarda el inicio de nefropatía y neuropatía, no obstante, la florizina no es un atractiva como fármaco oral puesto que sufre hidrólisis intestinal de ahí la necesidad de desarrollar fármacos como los reivindicados.

3. Determinación del estado de la técnica

3.1 Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 1999, que corresponde a la fecha de la prioridad reclamada respecto de la solicitud US60/158,773. También se reclamó prioridad respecto de la solicitud US60/194,615 del 5 de abril de 2000. La prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra en el folio 781 del expediente en estudio.

3.2 Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

N°	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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION- 39391
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

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.

4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486, "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 estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

*"El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente."*¹

Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para un experto medio en la materia, y de conformidad con el estado de la técnica que existía en ese momento, resulta obvia y se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma.

¹ PROCESO 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 27 de julio del 2005.