

696

As. 90515

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 03-028249- -00010-0000
Fecha 2008-10-10 17:18:53 Dep. 2020 NULCRLACIONI
Tra 11 PATENTILYII Lve. 378 FASLNACIONALI
Act 444 RLSPULSIARLOUL Folios 7

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 03 028249 - Solicitud de patente de invención a favor de
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

Respuesta a oficio No. 9480 del 18 de julio de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION, según lo acredita el documento de poder presentado en 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. 1662 notificado por fijación en lista de fecha 18 de julio de 2008.

Con el fin de superar las objeciones formuladas por el señor examinador relacionadas con el título de la solicitud, estamos anexando nueva copia de las páginas 1 y 3 de la descripción, donde el título se presenta de manera correcta, ajustado de acuerdo con la traducción propuesta en la respuesta anteriormente presentada ante ese despacho.

Así mismo, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio de 1 - 7 reivindicaciones, donde se han corregido los términos incorrectos y en general se ha hecho una revisión de toda la traducción ajustándola adecuadamente de acuerdo con lo solicitado por el señor examinador, subsanando así todas y cada una de las objeciones formuladas.

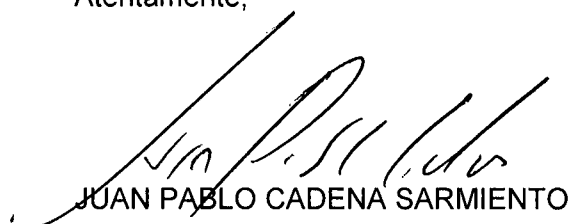
En relación con la reivindicación 2, el sustituyente 1-piperazinilo objetado se ha especificado correctamente, de manera que ahora se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1, lo cual supera completamente la observación del señor examinador.

El nuevo capítulo reivindicatorio presentado no incluye materia nueva ni amplía el alcance de la solicitud y encuentra entero sustento en descripción.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base del nuevo capítulo reivindicatorio ya que la solicitud, en opinión del solicitante, cumple con los requisitos establecidos en 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, octubre 9 de 2008

MEV
Anexos

**COMPUESTO DE ANILLO ALIFATICO DE CINCO MIEMBROS QUE
CONTIENE NITROGENO**

CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso que es un anillo alifático de 5 miembros que contiene nitrógeno, que tiene actividad inhibidora superior de dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV) que es útil como compuesto farmacéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV) es un tipo de serina proteasa que hidroliza específicamente a un dipéptido de Xaa-Pro o Xaa-Ala (en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido) del N-terminal de una cadena polipeptídica.

Existen varios reportes respecto a la función de DPPIV (denominada también CD26) en el cuerpo, y su relación con enfermedades (Holst, et al., Diabetes, Vol. 47, pp. 1663-1670, 1998; Augustyns, et al., Current Medicinal Chemistry, Vol. 6, pp. 311-327, 1999; Meester, et al., Immunol. Today, Vol. 20, pp. 367-375, 1999; y Fleicher, et al., Immunol. Today, Vol. 15, pp. 180-184, 1994)

GLP-1 (péptido 1 tipo glucagon) es una hormona peptídica que actúa principalmente en el páncreas después de ser secretada del intestino delgado inferior después de los alimentos, y tiene principalmente la función de amplificar la secreción de insulina inducida por glucosa. Además, existen varios reportes que sugieren que GLP-1 tiene una acción supresora del apetito. DPPIV hidroliza a GLP-1, formando un péptido inactivo o antagonista.

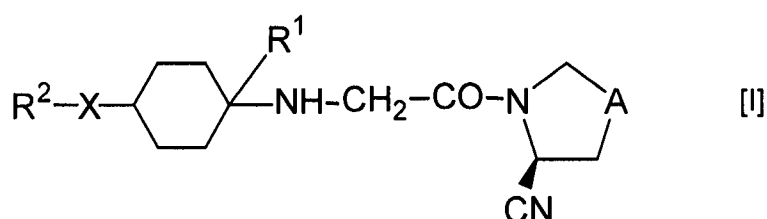
Sustancias que inhiben la actividad enzimática de DPPIV, intensifican la respuesta de secreción de insulina a la carga de glucosa oral, intensificando la acción de GLP-1 intrínseca, mejorando de esta manera la tolerancia deteriorada a la glucosa.

Por consiguiente, se considera que los inhibidores de DPPIV son útiles para la profilaxis y el tratamiento de diabetes (en particular, diabetes tipo 2), etc. Asimismo, se espera que sean efectivos para la profilaxis y el tratamiento de otras enfermedades inducidas o exacerbadas por la tolerancia

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Como resultado de investigaciones serias para resolver los problemas anteriores, los presentes inventores encontraron un compuesto novedoso de anillo alifático de cinco miembros que contiene nitrógeno, que tiene acción inhibidora de DPPIV, logrando de esta manera la presente invención.

A saber, la presente invención se refiere a un compuesto de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, representado por la fórmula [I]:



en donde A representa $-CH_2-$ o $-S-$,

R^1 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior,

X representa $-N(R^3)-$, $-O-$ o $-CO-$, en donde R^3 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

R^2 representa

(1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es

- (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o
- (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o

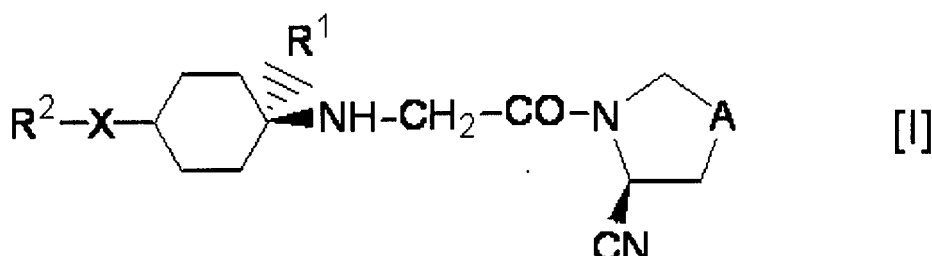
(2) un grupo amino que puede ser sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Aunque isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico pueden estar presentes en el compuesto [I] objetivo de la presente invención, la presente invención incluye cualquiera de estos isómeros ópticos, así como también mezclas de los mismos. Además, aunque también están presentes isómeros (forma cis o forma trans) basados en las posiciones relativas de los

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de anillo alifático de cinco miembros que contiene nitrógeno, representado por la fórmula [I]:



caracterizado porque A representa $-\text{CH}_2-$;

R^1 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo C_{1-6} o un grupo alcoxialquilo C_{1-6} ;

X representa $-\text{CO}-$; y

R^2 representa (1) un grupo cíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de los sustituyentes del grupo A' mencionado debajo, donde la porción del grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste del grupo pirrolidinilo, grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo morfolino, grupo tiomorfolinilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo indolinilo, grupo isoindolinilo, grupo pirrolopiridilo y un grupo dihidropirrolopiridilo; o

(2) un grupo amino sustituido con dos sustituyentes que son el mismo o diferentes y se seleccionan de sustituyentes del grupo B' mencionado debajo:

Sustituyentes Grupo A':

un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, grupo carbamoilo, grupo alquilo C_{1-6} , grupo alcoxi C_{1-6} , grupo alcanilo C_{2-7} , grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , grupo alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , grupo amino sustituido con cicloalquilcarbonilo C_{3-8} , grupo carbamoilo sustituido con fenilo, $-\text{CO}-$ cicloalquilo C_{3-8} , grupo fenilo, grupo halofenilo, grupo fenil-alquilo C_{1-6} , grupo halofenil-alquilo C_{1-6} , grupo tienilo, grupo pirimidinilo, grupo halopirimidinilo, grupo piridilcarbonilo y grupo tienilcarbonilo.

Sustituyentes del grupo B':

Un grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo C_{3-8} y grupo alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} .

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa un grupo cíclico que puede tener 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo A', en donde la porción del grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste del grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piperidilo, grupo 1-piperazinilo, grupo 4-morfolinilo, grupo 4-tiomorfolinilo, grupo 2-piridilo, grupo 2-pirimidinilo, grupo 1-indolinilo, grupo 2-isoindolinilo, y grupo 2,3-dihidro1-H-pirrol[3.4-b]piridin-2-ilo.

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa un grupo amino sustituido con 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de los sustituyentes del grupo B'.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es átomo de hidrógeno.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es átomo de hidrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es átomo de hidrógeno.

7.- Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[(S)-metoximetil-pirrolidin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-carbamoilpiperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-acetilpiperazin-1-il-carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(2-isoindolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-piridilcarbonil)piperazin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]-acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-tienil)piperazin-1-ilcarbonil]-ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-{trans-4-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino}
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino-carbonil)ciclohexilamino]
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinil-carbonil)ciclohexilamino]
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(piperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-carbamoilpiperidinocarbonil)-ciclohexilamino]-
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-pirrolidinilcarbonil)-ciclohexil-amino]acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-ciclopropilcarbonil-piperazin-1-ilcarbonil)
ciclohexilamino] acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-propionilpiperazin-1-il-carbonil)ciclohexilamino]
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-indolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-ilcarbonil)
ciclohexilamino]-acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(2-pirimidiniloxi)-piperidinocarbonil]-ciclohexilamino]
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-{trans-4-[4-(5-bromo-2-pirimidiniloxi)-piperidinocarbonil]
ciclohexilamino}acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimetil-4-bencil-piperazin-1-ilcarbonil)
ciclohexilamino]-acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-ciclohexilcarbonilamino-piperidino-carbonil)
ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-{trans-4-[4-(N-fenilcarbamoil)-piperazin-1-ilcarbonil]
ciclohexilamino}acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-ilcarbonil)ciclohexilamino]-
acetilpirrolidina;
(S)-2-ciano-1-{trans-4-[4-(2-tienil)piperidinocarbonil]-ciclohexilamino}
acetilpirrolidina; y
(S)-2-ciano-1-[trans-4-(1,1-dioxoperhidro-1,4-tiazin-4-ilcarbonil) ciclohexilamino]
acetilpirrolidina;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Radicación No. 03028249

Clasificación Internacional (IPC): A61P43/00 ,C07D207/16, C07D401/12, C07D403/12, C07D409/12, A61K31/4439, A61K31/501, A61K31/497.

Concepto Técnico No.

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional **PCT/JP01/08803.**
Fecha de Presentación Internal. **05-10-2001.**

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: 226 a 417 como se radicó inicialmente
Folios: 513 a 652 Primera Modificación.
Folios: 698 a 699. Segunda modificación.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 418 a 434 como se radicó inicialmente
Folios: 653 a 655 Primera Modificación.
Folios: 700 a 702 Segunda Modificación .
- 1.3. Rta. del Solicitante: Folios: 509 a 512 y 656 a 657. primera respuesta
Folios: 696 a 697 segunda respuesta.
- 1.4. Prioridad: Folios: 1 (06 de Octubre del 2000 ,JP308528/2000)
(12 de Octubre del 2000 ,JP312562/2000)
(30 de Marzo del 2001,JP099251/2000)

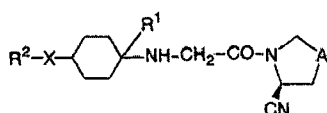
Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 .

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud original : Compuesto alifático de anillo de 5 miembros que contiene nitrógeno.
- Título modificado : Compuesto de anillo alifático de cinco miembros que contiene nitrógeno (Ver folio 698).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Anillo alifático de 5 miembros que contiene nitrógeno.

Reivindicaciones 1-7 : Compuesto de la fórmula (I):



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que tengan una actividad inhibidora superior de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), útiles entre otras para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los compuestos de fórmula (I),

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción de los folios 513 a 652 con las respectivas correcciones de los folios 698 a 699 cumple con el requisito de claridad o comprensión

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción .

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 cumple con el requisito de unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 sí es una invención.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 sí es patentable.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 sí es una invención.

8. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

- No se presentaron oposiciones.

9. 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 06-10- 2000, se consultaron las bases de datos y

los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior: No se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

10.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Para el capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702, de acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención.
- Por lo tanto la materia reivindicada es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

10.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Para el capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 de acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo.
- Por lo tanto la materia reivindicada tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

10.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 700 a 702 sí tiene Aplicación Industrial.

11. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 696 a 697 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 692 a 695.

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 7 (folios 700 a 702)

Con base en las reivindicaciones 1-7, este despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: **“Compuesto de anillo alifático de cinco miembros que contiene nitrógeno, como inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV.**

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 2669	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

Handwritten signature/initials