

43
113

As. 94.201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-067616- -00003-0000

Fecha: 2008-08-26 16:57:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04 067 616 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 7080 del 30 de mayo de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder 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.1283 notificado por fijación en lista de fecha 30 de mayo de 2008.

En primer lugar sobre la objeción realizada por el Señor Examinador en cuanto a la correspondencia entre el contenido de la prioridad y la presente solicitud es preciso anotar que en el documento de prioridad, específicamente en la página 5, se hace referencia explícita a las Formulas II y III, en dónde R3 representa un grupo protector para el grupo carboxílico

114
114

y que corresponde con el grupo R en las formulas II y III de las actuales reivindicaciones 9-11.

De tal manera, que el documento de prioridad si define, aún así no lo reclame, un sustituyente R para las mencionadas formulas y así la presente solicitud encuentra entera equivalencia con la prioridad invocada, que se reclama entonces correctamente.

Como sustento de lo anterior se adjunta la página 5 del documento de prioridad.

Igualmente, con el fin de subsanar las objeciones por claridad y admisibilidad de las reivindicaciones se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 - 16 reivindicaciones, en el cual se han eliminado las reivindicaciones relativas a métodos de tratamiento y uso y se han modificado las reivindicaciones de acuerdo a las observaciones realizadas por el Señor Examinador.

Asimismo, el nuevo capítulo reivindicatorio no amplía la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

Por último, sobre la objeción del Señor Examinador en cuanto a las definiciones de los radicales es preciso anotar que en el nuevo capítulo reivindicatorio, específicamente en las nuevas reivindicaciones 6 y 7 se define el radical R como un grupo C1-C6 alcoxi o un grupo arilalcoxi.

Equivalentemente en relación con la definición de los compuestos de formula III en el nuevo capítulo reivindicatorio en la nueva reivindicación 8 se define el compuesto de Formula III como intermediario del compuesto de Formula I.

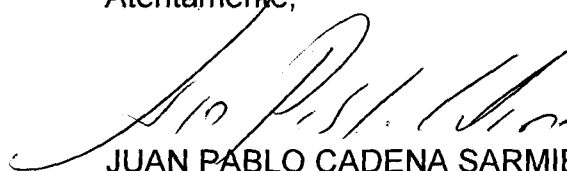
En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante,

115
115

la presente invención cumple con todos 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, D.C., agosto 26 de 2008

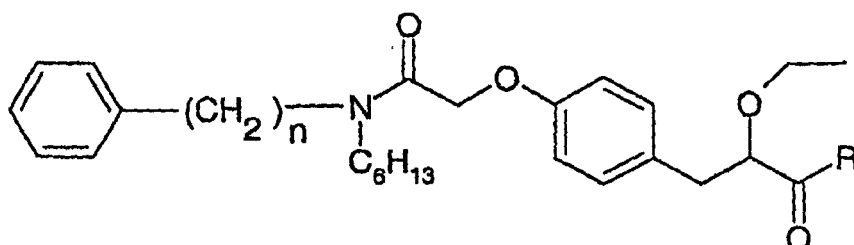
MEV/MXBG

Anexos

#16
116

REIVINDICACIONES

1. El S enantiómero de un compuesto de fórmula I



I

en donde n es 1 ó 2 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas y profármacos del mismo.

2. Un compuesto seleccionado de:

ácido (2S)-3-(4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)-2-etoxipropanoico;

ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

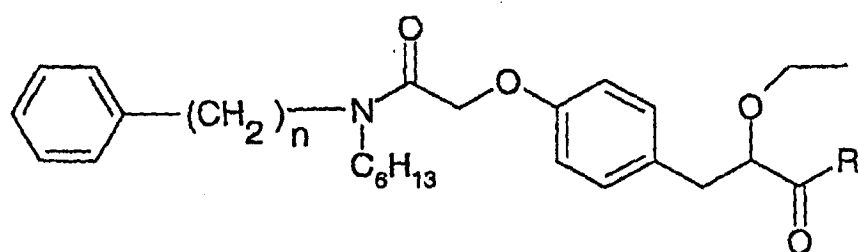
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas de los mismos.

3. Ácido (2S)-3-(4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)-2-etoxipropanoico y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas del mismo.

4. Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas del mismo.

5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables, diluyentes y/o vehículos.

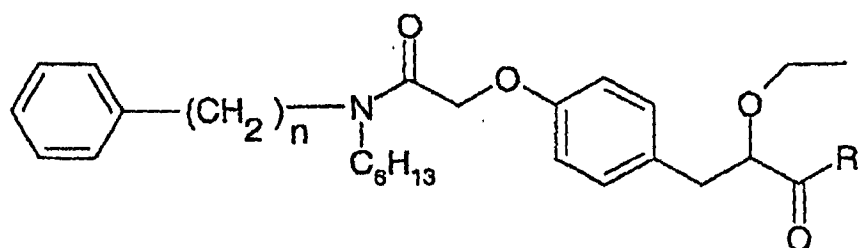
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en la cual n es como se define previamente y R representa un grupo protector para el grupo hidroxí carboxílico con un agente desprotector que se selecciona de un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo arilalcoxi.

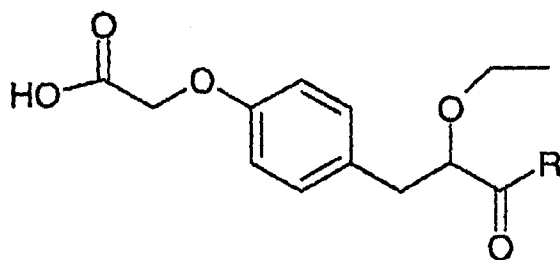
7. Un compuesto de fórmula II



II

en la cual n es como se define previamente y R representa un grupo protector para el grupo hidroxí carboxílico con un agente desprotector que se selecciona de un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo arilalcoxi.

8. Un compuesto de fórmula III,



III

que es un intermediario del compuesto de Formula I y en la cual R es como se define previamente.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con

el desarrollo y evolución de aterosclerosis tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con otro agente modulador PPAR.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con un agente reductor de colesterol.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, forma cristalina o profármaco del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con un inhibidor IBAT.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el inhibidor IBAT se selecciona de uno de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

7

419
119

- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(2-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{α-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxietyl}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{α-[N'-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{α-[N'-(etoxi)(metil)fosforilmetil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)-α-(N'-(2-(hidroxi)(metil)fosforil)etil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-{(R)- α -(N'-(2-((metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-{(R)- α -(N'-(2-((metil)(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[(R)-N'-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-{N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-

9 12A 121

carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

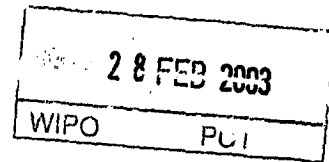
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato de tal sal o un profármaco de las mismas.

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT/GB 2002 / 0 0 5 7 3 8



122
122

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.



(71) Sökande AstraZeneca AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0104334-8
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2001-12-19
Date of filing

Stockholm, 2002-11-07

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Christina Vångborg

Avgift
Fee 170:-

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

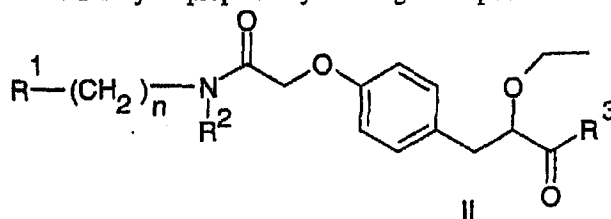
Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

123
123
#

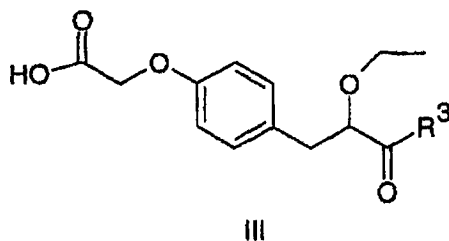
Compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula II



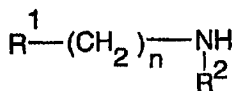
in which R^1 and R^2 are as previously defined and R^3 represents a protecting group for
 5 carboxylic hydroxy group as described in the standard text "Protective Groups in Organic
 Synthesis", 2nd Edition (1991) by Greene and Wuts, with a de-protecting agent. The
 protecting group may also be a resin, such as Wang resin or 2-chlorotrityl chloride resin.
 Protecting groups may be removed in accordance to techniques which are well known to
 those skilled in the art. One such protecting group is where R^3 represents C_{1-6} alkoxy group.
 10 or an arylalkoxy group eg benzyl, such that COR^3 represents an ester. Such esters can be
 reacted with a hydrolysing agent, for example lithium hydroxide in a mixture of THF and
 water, at a temperature in the range of 0-100°C to give compounds of formula I.

Compounds of formula II may be prepared by reacting a compound of formula III

15



in which R^3 is as previously defined with a compound of formula IV



20

PCT

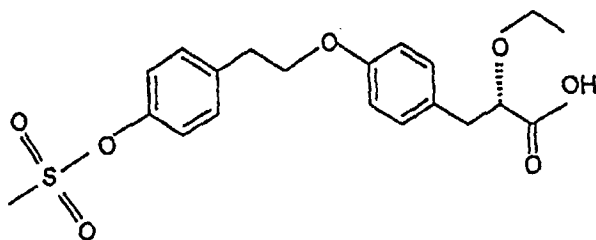
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 309/66, A61K 31/19		A1	(11) International Publication Number: WO 99/62872
			(43) International Publication Date: 9 December 1999 (09.12.99)
(21) International Application Number: PCT/SE99/00941 (22) International Filing Date: 31 May 1999 (31.05.99) (30) Priority Data: 9801992-0 4 June 1998 (04.06.98) SE (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): ANDERSSON, Kjell [SE/SE]; Astra Hässle AB, S-431 83 Mölndal (SE). (74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Intellectual Property, Patents, S-151 85 Södertälje (SE).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	

(54) Title: NEW 3-ARYL-2-HYDROXYPROPIONIC ACID DERIVATIVE (I)



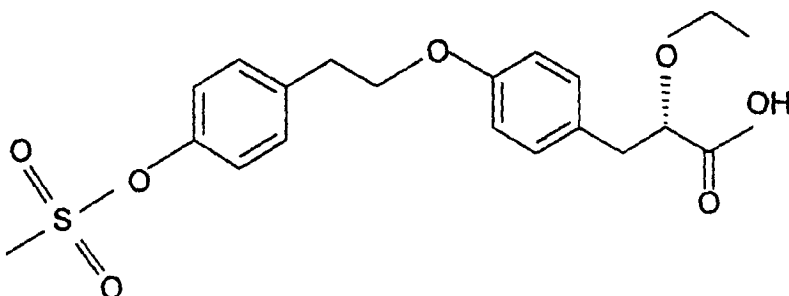
(I)

(57) Abstract

A novel 3-aryl-2-hydroxypropionic acid derivative, having formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and crystalline forms thereof, a process and intermediate for its manufacture, pharmaceutical preparations containing it and the use of the compound in clinical conditions associated with insulin resistance.

CLAIMS

1. A compound having the formula

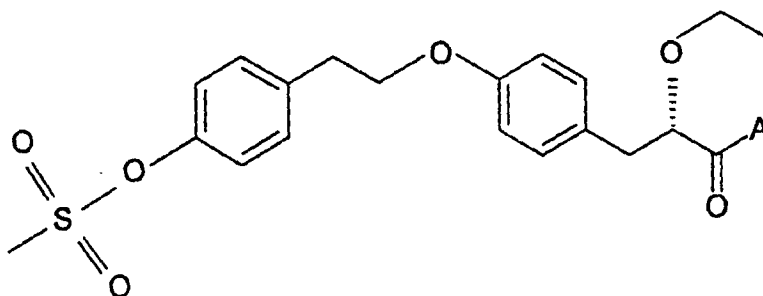


5

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and crystalline forms thereof.

2. A process for the preparation of a compound according to claim 1, characterized by

a) converting a compound of the formula II



II

15

wherein A is a chiral auxiliary group or the group -OR^P, wherein R^P is a protective group,
or

b) reacting a compound of the formula III

20

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



126
106

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 235/00		A2	(11) International Publication Number: WO 99/11606
			(43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/17327 (22) International Filing Date: 24 August 1998 (24.08.98) (30) Priority Data: 60/057,730 28 August 1997 (28.08.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LARSEN, Scott, D. [US/US]; 56 Naples Court, Kalamazoo, MI 49009 (US). MAY, Paul, D. [US/US]; 7890 North 32nd Street, Richland, MI 49083 (US). BLEASDALE, John [GB/US]; 3230 Lites End Court, Portage, MI 49024 (US). LILJEBRIS, Charlotta [SE/SE]; Herrhagens byväg 63, S-752 67 Uppsala (SE). SCHOSTAREZ, Heinrich, Josef [US/US]; 3236 Lost Pine Way, Portage, MI 49024 (US). BARF, Tjeerd [NL/SE]; Vikingagatan 32, S-753 34 Uppsala (SE). (74) Agent: WELCH, Lawrence, T.; Pharmacia & Upjohn Company, Intellectual Property Legal Services, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE (I) (II) (57) Abstract The present invention comprises small molecular weight, non-peptidic inhibitors of formula (I) and (II) of Protein Tyrosine Phosphatase 1 (PTP1) which are useful for the treatment and/or prevention of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM).			

427
127

INHIBITORS OF PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE

The present invention comprises small molecular weight, non-peptidic inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1 (PTP1) which are useful for the treatment and/or prevention of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM).

BACKGROUND OF THE INVENTION

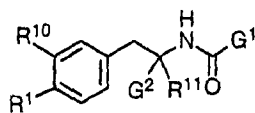
The mechanism of insulin action depends critically upon the phosphorylation of tyrosine residues in several proteins in the insulin signalling cascade. Enzymes that dephosphorylate these proteins, protein tyrosine phosphatases (PTPs), are important negative regulators of insulin action. Therefore, the use of specific PTP inhibitors may therapeutically enhance insulin action.

The insulin resistance that is central to noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) appears to involve a defect in an early process in insulin signal transduction rather than a structural defect in the insulin receptor itself. (J.M. Olefsky, W.T. Garvey, R.R. Henry, D. Brillon, S. Matthai and G.R. Freidenberg, G.R. (1988).) Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent (Type II) diabetes. (Am. J. Med. 85: Suppl. 5A, 86-105.) A drug that improved insulin sensitivity would have several advantages over traditional therapy of NIDDM using sulfonylureas, which do not alleviate insulin resistance but instead compensate by increasing insulin secretion.

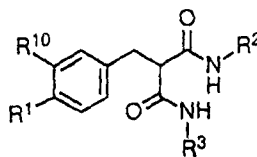
The binding of insulin to the α -subunits of the insulin receptor permits the β -subunits to catalyze phosphorylation of target proteins on tyrosine residues. There are 22 tyrosine residues in each insulin receptor β -subunit itself and autophosphorylation of at least 6 of these tyrosines, in 3 distinct domains, is known to be involved in insulin action. (C.R. Kahn (1994) Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. Diabetes 43: 1066-1084.) Autophosphorylation of Tyr⁹⁶⁰ in the juxtamembrane domain is important for receptor internalization and for the interaction of the receptor with downstream signalling molecules such as insulin receptor substrate 1 (IRS-1). (T.J. O'Neill, A. Craparo and T.A. Gustafson (1994) Characterization of an interaction between insulin receptor substrate 1 and the insulin receptor by using the two-hybrid system. Mol. Cell Biol. 14: 6433-6442.) Autophosphorylation of tyrosine residues 1146, 1150 and 1151 in the regulatory domain permits continued tyrosine kinase activity of β -subunits, even after insulin has dissociated from the α -subunits, and activates the kinase toward other protein substrates. (R. Herrera and O.M. Rosen (1986) Autophosphorylation of the insulin

CLAIMS

1. A compound of formula I or II



I



II

- 5 wherein G^1 is

- a) $-R^2$, or
- b) $-NR^8 R^4$;

wherein G^2 is

- a) $CONHR^3$,
- 10 b) H,
- c) CH_2OH , or
- d) $CH=CHR^3$;

wherein R^1 is

- a) $-OSO_3H$,
- 15 b) $-OCH(CO_2R^5)_2$,
- c) $-OCH_2(CO_2R^5)$,
- d) $-OCH(CO_2R^5)CH_2CO_2R^5$,
- e) $-OC(CO_2R^5)=CHCO_2R^5$,
- f) $-CH_2CH(CO_2R^5)_2$,
- 20 g) $-CH=C(CO_2R^5)_2$,
- h) $-OCH_2CONHOH$,
- i) $-N(CH_2CO_2R^5)_2$, or
- j) $-OCHF(CO_2R^5)$;

wherein R^2 is

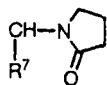
- 25 a) $-C_1-C_{10}$ alkyl optionally substituted with one or two $-CO_2R^5$ bonded to the same or different carbon atoms or with one $-CO-NH_2$,
- b) $-C_3-C_8$ cycloalkyl optionally substituted with one $-CO_2R^5$,

129
124

c) $-C_0-C_6$ alkyl-phenyl optionally substituted with one or two $-CO_2R^5$ bonded to the same or different carbon atoms or with $-CH_2CH(CO_2R^5)_2$,

d) $-CH(R^7)NHXR^6$, or

e)



5

wherein R^3 is

a) $-C_1-C_{12}$ alkyl, optionally substituted with one to three $-O-$, $-S-$, $-N-$,

$-O-C_1-C_4$ alkyl, $-S-C_1-C_4$ alkyl, $-O-G^3$, $-S-G^3$, or $-OH$,

b) $-C_1-C_4$ alkyl $-C_3-C_6$ cycloalkyl,

10 c) $-C_2-C_{12}$ alkenyl,

d) $-C_3-C_{12}$ alkynyl,

e) $-C_0-C_{10}$ alkyl(G^3)_n wherein alkyl is optionally substituted with one to three

$-O-$, $-S-$ or $-N-$, or

f) $-CH(CONH_2)C_1-C_{12}$ alkyl;

15 wherein R^4 is

a) $-H$,

b) $-C_1-C_{18}$ alkyl or alkenyl, or

c) $-C_0-C_6$ -alkyl- G^3 ;

wherein R^5 is

20 a) $-H$,

b) $-C_1-C_{10}$ alkyl, or

c) $-C_1-C_5$ alkyl-phenyl;

wherein R^6 is

a) C_1-C_{10} alkyl,

25 b) C_0-C_6 alkyl- G^3 ,

c) C_1-C_6 alkyl $CONH_2$,

d) C_1-C_6 alkyl $NHCO_2R^5$,

e) C_1-C_6 alkyl- OR^5 ,

f) C_1-C_6 alkyl- $NHSO_2Me$,

130
150

- g) C_1-C_6 alkyl-O- G^3 ,
- h) C_1-C_6 alkyl-S- G^3 , or
- i) $-C_1-C_6$ alkyl-CO₂R⁵;

wherein R⁷ is

- 5 a) -H,
- b) $-C_1-C_6$ alkyl- G^3 ,
- c) $-C_1-C_6$ alkyl-CO₂R⁵,
- d) C_1-C_6 alkyl CONH₂,
- e) C_1-C_6 alkyl NHCO₂R⁵,
- 10 f) C_1-C_{10} alkyl,
- g) C_1-C_{10} cycloalkyl,
- h) $-C_1-C_6$ alkyl- SR⁵, or
- i) $-C_1-C_6$ alkyl- S(=O)R⁵;

wherein R⁸ is

- 15 a) C_0-C_6 alkyl- G^3 ,
- b) CH(R⁷)CO₂R⁵,
- c) CH(R⁷)CH₂CO₂R⁵, or
- d) CH(R⁷)CONHCH₂CO₂R⁵;

20 wherein G³ is

- a) phenyl substituted by zero (0) to three (3) R⁹,
- b) naphthyl substituted by zero (0) to three (3) R⁹, or
- c) het substituted by zero (0) to three (3) R⁹;

wherein het is a 5- or 6-membered saturated or unsaturated ring containing from one (1) to
 25 four (4) heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
 including any bicyclic group in which any of the above heterocyclic rings is fused to a
 benzene ring, C₃-C₈ cycloalkyl, or another heterocycle; and if chemically feasible, the
 nitrogen and sulfur atoms may be in the oxidized forms;
 wherein R⁹ may be any of the following:

- 30 a) C_1-C_8 alkyl substituted by zero (0) to three (3) halo,
- b) C_2-C_8 alkenyl,
- c) OH,

131
131

- b) CO_2R^5 ;
 c) CONHOH
 d) 5-tetrazolyl,
 e) F, or
 5 f) $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$;

wherein R^{11} is

- a) H, or
 b) methyl

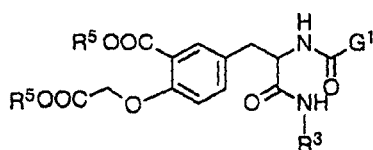
wherein X is $-\text{CO}-$ or $-\text{SO}_2-$ or $-\text{CO}_2-$;

10 wherein n is zero, one, two or three;

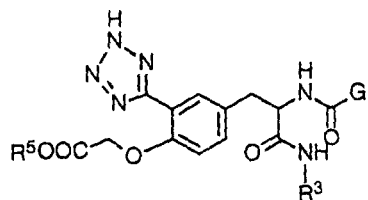
or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

provided that when R^{10} is H, R^1 is other than $-\text{OCH}_2(\text{CO}_2\text{R}^5)$.

2. The compound of claim 1 of formula III or IV



III



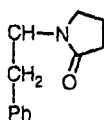
IV

wherein G^1 , R^3 and R^5 are as defined in claim 1 and the chiral center depicted in III is in the (S) configuration.

20 3. The compound of claim 2

wherein G^1 is

- a) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{phenyl})\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$,
 b) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{phenyl})\text{NHCOC}_1\text{-C}_3\text{ alkyl-G}^3$,
 c) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{phenyl})\text{NHCOC}_1\text{-C}_3\text{ alkyl-CO}_2\text{R}^5$
 25 d)



wherein R^3 is

132
132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
(Apoderado)

ASUNTO Radicación 04067616
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio No 14037
 Folios 013

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/GB02/05738
Fecha de Presentación Internacional 18-12-2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 44 a 76) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 19 (Folios: 77 a 84) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 16 (Folios: 116 a 121).

1.3. Rta. Solicitante: Folios: 113 a 115.

1.4. Prioridad: 19/12/2001 SE 0104334-8.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud se vuelve a reiterar que no corresponde al objeto reivindicado, por cuando en la presente solicitud aparece en la fórmula del compuesto I un sustituyente "R" mientras que en la prioridad, en esa misma posición, aparece un "OH".

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados del ácido fenilpropiónico sustituido como agonistas de receptor alfa humano activado por proliferador de peroxisomas (PPAR)".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de ácido (2S)-3-{4-[amino]-2-oxoetoxi}fenil)-2-etoxipropanoico, con procesos para preparar tales compuestos, para tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina y otras manifestaciones del síndrome metabólico, con métodos para su empleo terapéutico y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

La investigación epidemiológica reciente ha documentado que individuos con resistencia a la insulina corren un riesgo fuertemente redoblado de morbilidad cardiovascular, que sufren en forma especial de infarto del miocardio y apoplejía. En la diabetes sacarina tipo 2 las afecciones relacionadas con aterosclerosis causan hasta el 80% de todas las muertes.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicación 1 (folio: 116): el S enantiómero de un compuesto de fórmula I.

Reivindicaciones 2, 3, 4 (folio: 116): Un compuesto seleccionado de: ácido (2S)-3-(4-{2-[bencil(hexil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)-2-etoxipropanoico; ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil-(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y forms cristalinas de los mismos.

Reivindicación 5 (folio: 116): una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4.

Reivindicaciones 9 a 16 (folios: 117 a 121): una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con otro agente terapéutico.

Reivindicación 6 (folios: 116 y 117): un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I.

Reivindicación 7 (folio: 117): Un compuesto de fórmula II.

Reivindicación 8 (folio: 117): Un compuesto de fórmula III.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en pacientes con el síndrome metabólico y corregir así la dislipidemia, que se considera que causa la evolución acelerada de la aterosclerosis.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en un compuesto de fórmula I y de fórmula II, derivados del ácido fenilpropiónico que es agonista del PPAR.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/16.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, nuevamente se reitera que en el compuesto de fórmula I, se encuentra un sustituyente "R" pero no se especifica su significado.

La reivindicación 16 (ver folio: 118) depende de una reivindicación (reivindicación 18) posterior que no se presenta en el capítulo reivindicatorio.

5. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

Según lo anterior la (s) reivindicación (es) 9 a 16 (folios: 117 a 121), que se refiere(n) a una composición farmacéutica que comprenden un compuesto como se reivindica en... las reivindicaciones 1 a 4 combinado con un agente terapéutico, no guarda(n) unidad de invención con las reivindicaciones 1 a 4, que se relacionan con un compuesto derivado de ácido fenilpropanoico.

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

No se presentaron oposiciones al objeto presentado en la solicitud en estudio.

7. Determinación del Estado de la Técnica:

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 19-12-2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

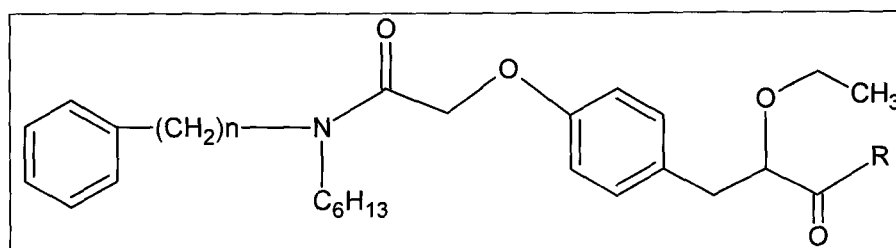
Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 99/62872	New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid derivative (I)	9 de diciembre de 1999
D2	WO 99/11606	Inhibitors of protein tyrosine phosphatase	11 de marzo de 1999

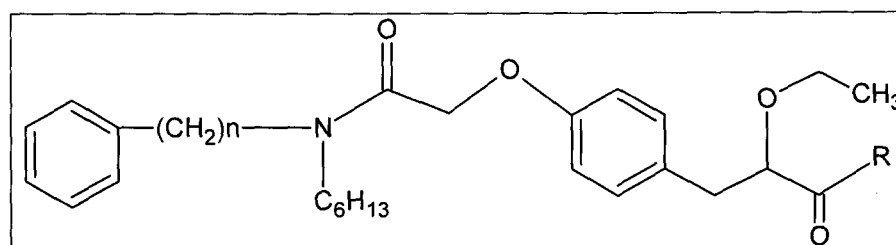
8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

8.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: El S enantiómero de un compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II; tienen actividad como agonistas de PPAR y se emplean para el tratamiento de enfermedades tales como: aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad; la estructura del compuesto de fórmula I es:

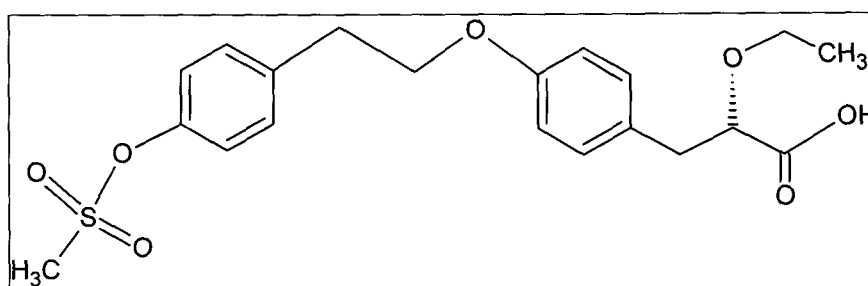


La estructura del compuesto de fórmula II es:

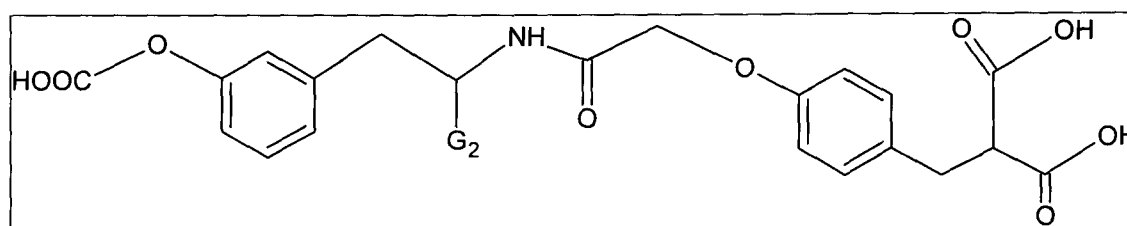


Donde R es alcoxi C₁₋₆ o un grupo arilalcoxi.

La anterioridad WO 99/62872 (folios: 124 y 125) se relaciona con un derivado de ácido 3-aril-2-hidroxipropiónico de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas cristalinas del mismo; este compuesto es un modulador de PPAR. Su fórmula estructural es:



El documento WO 99/11606 (folios: 126 a 131) menciona compuestos de fórmula I y de fórmula II que son usados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades diabetes mellitus; el documento se dice que el compuesto puede estar en la configuración (S). Uno de estos compuestos es:



Como se puede observar, estos compuestos de las anterioridades le sugieren a una persona medianamente versada en la materia los compuestos de la presente solicitud, debido a que ambos compuestos presentan grupos característicos que hacen que tengan propiedades para el tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis y dependientes de insulina tipo diabetes, tal como los compuestos de la presente solicitud, dándose solución al problema técnico planteado.

Así entonces, el problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en pacientes con el síndrome metabólico y corregir así la dislipidemia, que se considera que causa la evolución acelerada de la aterosclerosis, fue resuelto previamente mediante compuestos derivados de ácido fenilpropanoico ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de los compuestos reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La reivindicación 1 a 16 de esta solicitud no menciona una característica que conceda un efecto inesperado o especial a los compuestos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente compuestos derivados de ácido fenilpropanoico (folios: 124 a 131), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud compuestos derivados de ácido fenilpropanoico de fórmula I y II; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

9. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99/62872	1 a 16	Nivel Inventivo
D2	WO 99/11606	1 a 16	Nivel Inventivo

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

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 4 NOV 2001

CONCEPTO TÉCNICO No. 3310

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005