

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-128644-00003-0000

Fecha: 2009-06-11 16:38:54 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "ACIDOS
BIARILOXIMETILAREN-CARBOXÍLICOS".-Clase C07D 65/05
Expediente número 05-128.644.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 13 de Marzo de 2009.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **300** en contra de la claridad de la solicitud, la presencia de reivindicaciones relativas a un uso y el requisito de Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos de carácter técnico, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD - MODIFICACIONES:**

De conformidad con las objeciones presentadas en su Concepto Técnico, el señor Examinador ha señalado que el capítulo descriptivo de la presente solicitud no cumple con el requisito de claridad porque:

- (i) "La Reivindicación 1 no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; y si, amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales del compuesto de fórmula estructural (I)";
- (ii) "La Reivindicación 2, debería hacerse dependiente de la reivindicación 1, porque sus estructuras (Ia) es una variación mencionada en la Reivindicación 1";
- (iii) "La Reivindicación 18; basa parte de su caracterización en la reivindicación 1, hacer la aclaración; y definir de manera independiente los radicales correspondientes; de igual manera desean proteger un proceso de preparación para obtener compuestos de fórmula (I), presentando alternativas de procesos de preparación los cuales están escritos de forma general y simplemente

mencionan reacciones comunes en química; tampoco están definidos de manera inequívoca cada uno de los compuestos en ellas presentes; y

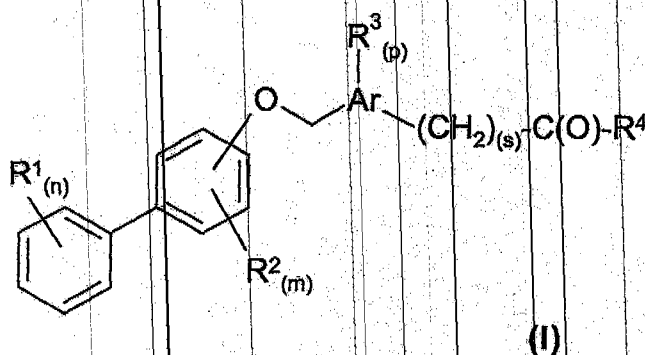
- (iv) "La Reivindicación 37, en la que se define el compuesto de fórmula (I) es más amplia que la reivindicación 1, ya que en la misma no se presentan las restricciones que en la reivindicación 1 independiente si están; hacer la aclaración pertinente; de igual manera está caracterizando el compuesto también por su uso".

Con el fin de superar las objeciones presentadas en el Concepto Técnico número **300** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante ha decidido presentar un capítulo reivindicatorio modificado, en el cual el alcance de protección ahora solicitado ha sido considerablemente limitado y en el que también se han incluido definiciones más específicas para ciertas expresiones objetadas, de forma tal que se superan completamente las observaciones presentadas. En este sentido, las modificaciones realizadas son las siguientes:

- (i) En la reivindicación 1 se ha definido el término "inferior" de una manera más clara y limitada, al reemplazarlo por la expresión " C_1-C_7 ". De igual forma, se ha modificado la definición para el grupo "Ar", al restringirla únicamente a la definición de los anillos carbocíclicos y heterocíclicos ejemplificados, esto es, "fenilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo". Como consecuencia de dicha restricción, los compuestos en los que Ar correspondía a "furanilo" ya no se encuentran abarcados dentro del alcance de la invención y, por lo tanto, la parte a) de la condición (disclaimer) que se encuentra al final de la reivindicación 1 ha sido removida. Finalmente, la definición de p ha sido modificada, de forma tal que ahora "p es 0", en lugar de la definición original según la cual "p es 0, 1 ó 2".

En conexión con lo anterior, me permito señalar que de conformidad con los cambios realizados, la nueva reivindicación 1 deberá leerse en adelante tal como sigue:

"1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

Ar se elige del grupo formado por fenilo, tiofenilo, piridinilo y tiazolilo;

R¹, R² y R³ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano y nitro;

R⁴ es hidroxilo o un aminoácido unido mediante un átomo de nitrógeno del aminoácido;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, y

s es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que

a) cuando Ar es fenilo, el compuesto no sea el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico ni el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico, y

b) cuando Ar es tiofenilo, el compuesto no sea el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-tiofeno-2-carboxílico";

(ii) De otra parte, de conformidad con lo sugerido por el señor Examinador, se ha modificado la reivindicación 2 con el fin de hacerla dependiente de la reivindicación 1 ahora modificada;

(iii) Adicionalmente, con el fin de adaptar el capítulo reivindicatorio al concedido para la correspondiente patente Europea EP 1 663 936 B1, el solicitante ha decidido **eliminar las reivindicaciones 7, 9, 13, 17, 19, 22, 27, 28, 32, 36, 37, 38 y 39**. De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones restantes y sus respectivas dependencias han sido reenumeradas en forma apropiada, de tal forma que el nuevo capítulo reivindicatorio está conformado ahora por **26 reivindicaciones** en total;

(iv) En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que dada la eliminación de la reivindicación 37, se han superado en forma definitiva las observaciones que en relación con dicha reivindicación, fueron presentadas en su Concepto Técnico número **300**; y

(v) Finalmente, se ha modificado la reivindicación 14 (reivindicación 18 original) con el fin de incluir las definiciones de los radicales que conforman a los compuestos químicos involucrados en el proceso reclamado, acatando así las

sugerencias realizadas por el señor Examinador en relación con dicha reivindicación.

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito manifestar al señor Examinador que en opinión del solicitante se han superado plenamente las objeciones presentadas en su Concepto Técnico número **300** relacionadas con la claridad del capítulo reivindicatorio, toda vez que mediante los cambios realizados, se han definido en forma más clara el alcance de protección que se ha solicitado para la misma.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna forma el alcance y contenido de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones sobre la materia revelada, realizadas no solo con el fin de superar las objeciones de claridad presentadas en su Concepto Técnico número **300**, sino además con el propósito de delimitar en forma más clara el alcance de la invención, y de esta manera diferenciarla aún más de las enseñanzas del estado de la técnica.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO:**

De otra parte, en el Concepto Técnico número **300**, el señor Examinador establece que "Las reivindicaciones 38 y 39, reclaman uso, y de acuerdo con la legislación Colombiana, el uso reclamado no se considera para protección por patente".

Sobre este particular, me permito señalar al señor Examinador que de conformidad con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 38 y 39 han sido **eliminadas** por el solicitante en respuesta a su requerimiento, superando de esta manera las objeciones que en relación con las mismas fueron expuestas en su Concepto Técnico.

5. **NIVEL INVENTIVO:**

5.1. **ANTECEDENTES TÉCNICOS:**

Antes de proporcionar los argumentos técnicos que demuestran el efectivo cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la materia objeto de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador a algunos antecedentes técnicos que resultan importantes a la hora de evaluar la relevancia de las enseñanzas contenidas en el documento citado como estado de la técnica más cercano.

En este sentido, me permito señalar que en la memoria descriptiva de la solicitud bajo estudio se ha incluido un recuento acerca de las alternativas terapéuticas convencionalmente empleadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, así como de los inconvenientes que cada una de ellas presenta, concluyendo que "Dado que ninguno de estos tratamientos es eficaz a largo plazo sin efectos secundarios graves, **sigue habiendo necesidad de nuevos fármacos para tratar la diabetes del tipo 2**".

En conexión con esta problemática, en la memoria descriptiva se hace énfasis sobre el metabolismo de la glucosa, señalando que existen dos vías principales de utilización de dicha sustancia: la glucólisis o metabolismo oxidante, en el que se oxida la glucosa para convertirla en piruvato; y la glucogénesis o almacenaje de glucosa, que consiste en acumular reservas de glucosa en su forma polimérica que es el glucógeno. **La etapa clave de la síntesis del glucógeno es la adición del derivado de glucosa UDP-glucosa a la cadena de glucógeno en formación, y esta etapa se cataliza con la enzima glucógeno-sintasa.**

En relación con dicha enzima, el solicitante ha señalado que **existen indicios de tipo clínico y genético que implican a la glucógeno-sintasa con la diabetes de tipo 2**. La actividad de esta enzima, tanto basal como activada por la insulina, en células musculares de sujetos diabéticos es significativamente menor que en las células de sujetos no diabéticos delgados, y diversos estudios genéticos han puesto de manifiesto las asociaciones en diversas poblaciones entre la diabetes de tipo 2 y la mutación del gen GYS1 que codifica a la isomorfa muscular de la glucógeno-sintasa.

Adicionalmente, se ha podido encontrar que esta enzima es objeto de una regulación compleja en el organismo, que incluye la fosforilación de por lo menos nueve sitios de la enzima, siendo importante señalar que la forma desfosforilada de la glucógeno-sintasa es activa. De igual forma, se sabe que la enzima se fosforila por acción de un gran número de enzimas, de las cuales la mejor conocida es la glucógeno-sintasa-cinasa 3 β , que se desfosforila por acción de una proteína-fosfatasa del tipo I (PP1) y una proteína-fosfatasa del tipo 2A (PP2A) y que se regula por acción de un ligando endógeno, el glucosa-6-fosfato que estimula de modo alostérico la actividad de la glucógeno-sintasa, provocando un cambio de conformación en la enzima que la hace más susceptible de dosfosforilación por acción de las proteínas-fosfatasas que la forma activa de la enzima.

Se han propuesto diversos mecanismos para describir el efecto de la insulina en la reducción de los niveles de glucosa en la sangre, cada uno de los cuales se traduce en un aumento del almacenaje de la glucosa en forma de glucógeno. En primer lugar, la absorción de glucosa se aumenta mediante el reclutamiento del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática. En segundo lugar, hay

un aumento de la concentración de glucosa-6-fosfato, el activador alostérico de la glucógeno-sintasa. En tercer lugar, las cascadas de cinasas que se inicia con la actividad de la tirosina-cinasa del receptor de insulina se traduce en la fosforilación e inactivación de la GSK3 β , previniendo de este modo la desactivación de la glucógeno-sintasa.

En este sentido, debido a que se ha observado una disminución significativa de la actividad de la glucógeno-sintasa en pacientes diabéticos y a que desempeña un papel clave en la utilización de la glucosa, la activación de la enzima glucógeno-sintasa se constituye como una promesa terapéutica en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, los únicos activadores alostéricos conocidos de la enzima son el glucosa-6-fosfato y el glucosamina-6-fosfato, existiendo así la necesidad de contar con elementos terapéuticos que aprovechen las propiedades de la glucógeno-sintasa en el metabolismo de la glucosa y, por ende, en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o de cualquier otro trastorno en la tolerancia a la glucosa.

Por lo tanto, el hecho de proporcionar una alternativa terapéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 a través de un mecanismo no explorado, toda vez que los novedosos compuestos del tipo ácido biariloximetilarenocarboxílico descritos y obtenidos por el solicitante son activadores de la glucógeno-sintasa, resulta no solo sorprendente e inesperado, si no que además corresponde a una solución efectiva para una necesidad real que requiere de constantes desarrollos en el campo farmacéutico. Por consiguiente, los compuestos de la presente solicitud son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes de tipo 2 y/o el trastorno en la tolerancia de la glucosa, así como en otros estados, en los que la activación de la enzima glucógeno-sintasa se traduce en un beneficio terapéutico.

Finalmente y en conexión con lo anterior, vale la pena mencionar que en la memoria descriptiva de la solicitud se ha señalado que en la técnica se conocen ya algunos compuesto ácidos biariloximetilarenocarboxílicos, pero que no obstante tal hecho, ninguno de los compuestos conocidos se ha asociado con el tratamiento de enfermedades mediadas por la activación de la enzima glucógeno-sintasa, ni con ninguna composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por la activación de la enzima glucógeno-sintasa. Por ejemplo, el documento **WO 9740017** describe la estructura y la vía sintética para obtener el ácido 3-(bifenil-4-iloximetil)-benzoico como producto intermedio de la síntesis de inhibidores SH2, el documento **DE 2842243** describe el ácido 5-(bifenil-4-iloximetil)-profeno-2-carboxílico como agente hipolipémico, y el documento **DE 4142514** describe el ácido 2-(bifenil-3-iloximetil)-benzoico como fungicida.

En consecuencia, en los antecedentes técnicos proporcionados por el solicitante, se ha resaltado que existe una constante búsqueda de alternativas terapéuticas ante la necesidad de poder brindar un tratamiento para la diabetes tipo

2 que no presente los efectos indeseables que se observan con los compuestos empelados convencionalmente para tal fin y que, como solución a dicho problema, en la presente invención se describen novedosos compuestos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos que sorprendentemente poseen acción como activadores de la enzima glucógeno-sintasa, constituyéndose así en una valiosa alternativa para lograr un equilibrio terapéutico en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y/o el trastorno en la tolerancia de la glucosa, entre otras condiciones.

5.2. ARGUMENTOS QUE DEMUESTRAN EL NIVEL INVENTIVO:

Ahora bien, de conformidad con las objeciones expuestas en el Concepto Técnico número **300**, el señor Examinador ha considerado que el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de Nivel Inventivo con base en la existencia de las enseñanzas del documento **WO 97/39748 (D1)**, citado como la referencia más cercana del estado de la técnica relacionado con la invención.

En forma particular, se ha señalado en el mencionado Concepto Técnico que el documento **D1** afecta la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 17 y 19 a 37, toda vez que "La única diferencia con **D1** de la presente solicitud es que los compuestos reivindicados contienen un grupo saturado como $-CH_2CH_2-$; mientras que en **D1** contiene un grupo $-CH=CH-$. **Pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que en el capítulo descriptivo no hay evidencia, ni información que permita concluir que los compuestos de fórmula (I) y su composición farmacéutica reivindicada, solucionen el problema técnico planteado y la misma no es explícita ni concreta en cuanto a las ventajas inesperadas de los compuestos de la invención" (resaltado fuera de texto).

Adicionalmente, el señor Examinador manifiesta que "puesto que el problema técnico objetivo fundamental de la invención es proporcionar nuevos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos; útiles para el tratamiento o prevención de la diabetes, en especial del tipo 2; la invención presenta una alternativa a los compuestos del estado de la técnica en (**D1**), por falta de datos comparativos que le confieran nivel inventivo".

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que si bien en el documento citado se enseñan compuestos químicos con estructuras bastante cercanas a las enseñadas en la presente invención, dicha referencia es completamente silenciosa en relación con la actividad de la enzima glucógeno-sintasa y, por ende, con la necesidad de lograr un mecanismo de activación de dicha enzima como una alternativa terapéutica para la diabetes de tipo 2.

Por el contrario, tal como se puede apreciar incluso desde el resumen de **D1**, dicha invención se encuentra dirigida a la "modulación de la actividad de moléculas con unidades de reconocimiento de fosfo-tirosina, incluyendo las proteínas tirosina fosfatasas (PTPasas)", y para lograr dicho objetivo proporciona compuestos de ácido acrílico sustituidos que son inhibidores de PTPasa, tal como se puede apreciar en las páginas 22 y 23 de la memoria descriptiva y como se corrobora con los resultados expuestos para el Ejemplo 10, de acuerdo con los cuales "al utilizar los sistemas de ensayo anteriores hemos demostrado que los compuestos de la invención son inhibidores de PTPasa" (ver líneas 10 y 11 de la página 46 de **D1**).

Es tan claro que el objetivo fundamental de **D1** es el de proporcionar inhibidores de PTPasas, que en la memoria descriptiva se presenta una extensa introducción en relación con dichas enzimas (páginas 2 a 6 de la descripción de **D1**), así como también de los inhibidores de PTPasa (páginas 6 y 7), y la relación de las PTPasas con: el receptor de insulina (página 7 a 10), la somastatina (página 10), el sistema inmune (página 10 a 11), el cáncer (página 11 a 13), la agregación de plaquetas (página 13 a 14), la osteoporosis (página 14 a 15) y los microorganismos (página 15). Es por lo tanto evidente, que en **D1** la persona versada en la materia no encontraría ninguna enseñanza o sugerencia en relación con la enzima glucógeno-sintasa, así como tampoco con su papel en el metabolismo de la glucosa o su potencial valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades como la diabetes de tipo 2.

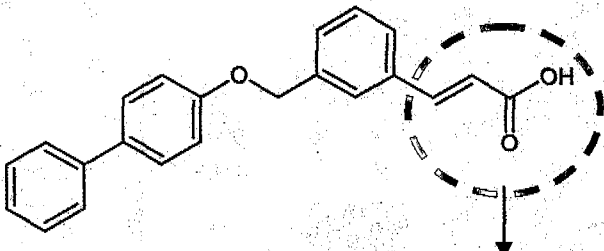
En este sentido, si bien de acuerdo con **D1** los inhibidores de proteína tirosina fosfatasa pueden ser útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo II, también es claro que la misma referencia enseña que son útiles para el tratamiento de muchas otras enfermedades como las disfunciones inmunes, el SIDA, el cáncer y enfermedades del cerebro, entre otras (ver reivindicación 17 de **D1**), con lo cual la persona versada en la materia carecería por completo de cualquier motivación en la búsqueda de un tratamiento alternativo para la diabetes de tipo II y/o trastornos en la tolerancia a la glucosa, y mucho menos, a través de la activación de la enzima glucógeno-sintasa.

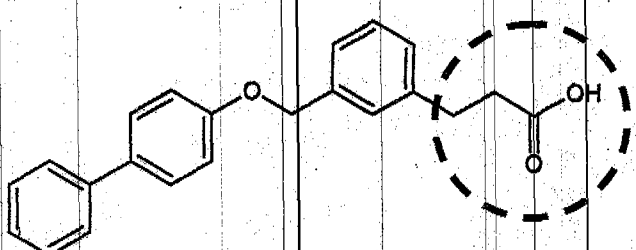
Sobre este particular, y en contraposición a la información técnica revelada en **D1**, me permito resaltar que el objetivo de la presente invención es el de proporcionar novedosos compuestos de la fórmula (I), los cuales corresponden a activadores de la enzima glucógeno-sintasa y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, toda vez que tal como ya se ha señalado, se ha determinado que la actividad de dicha enzima disminuye significativamente en los pacientes diabéticos y hasta el momento solamente el glucosa-6-fosfato y el glucosa-6-glucosamina son reconocidos como los únicos activadores alostéricos de la glucógeno-sintasa.

En consecuencia, es completamente claro que la referencia citada se encuentra dirigida a la solución de un problema técnico **totalmente diferente** al resuelto por la presente solicitud, específicamente encontrar inhibidores de las proteínas tirosina fosfatasas, razón por la cual una persona versada en la materia **en la búsqueda de activadores de la glucógeno-sintasa** (a) no tendría motivos técnicos para emplear como punto de partida las enseñanzas de **D1** y (b) si en gracia de discusión considerada las revelaciones de dicho documento, encontraría sorprendente e inesperado el resultado alcanzado gracias a los compuestos de la presente invención, toda vez que la información contenida en **D1** no le permitiría ni llegar a las moléculas reivindicadas en la solicitud en estudio, ni predecir su actividad biológica.

En este punto, resulta importante señalar que de conformidad con las enseñanzas de **D1**, **la función ácido acrílico es obligatoria en la estructura de los inhibidores de PTPasa allí revelados**, por lo que la persona versada en la materia no podría considerar una variación estructural precisamente sobre dicha función, y mucho menos que sea particularmente esa diferencia estructural la responsable de las sorprendentes propiedades de los compuestos de la invención como activadores de la enzima glucógeno-sintasa.

Sobre esta particular, y teniendo en cuenta la observación del señor Examinador en cuanto a la falta de datos comparativos, me permito manifestar que el solicitante ha evaluado el compuesto del Ejemplo 1 de **D1** en una prueba como la descrita en las páginas 81 y 82 de la memoria descriptiva. En este sentido, me permito dirigir su atención a los datos medidos y obtenidos para el Ejemplo 1 de **D1** y un compuesto dentro del alcance de la presente solicitud que contiene un grupo saturado $-CH_2-CH_2-$ en lugar del grupo insaturado $-CH=CH-$ enseñado en **D1**.

Compuesto	SC 2.0 (μM)
 Ejemplo 1 de D1 Función ácido acrílico	No detectable

Compuesto	SC 2.0 (μM)
 Compuesto de la presente invención	6.75

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar que el reemplazo del doble enlace por un enlace sencillo en los compuestos de la presente solicitud muestra **en forma sorprendente** un enorme efecto con respecto a su actividad hacia la enzima glucógeno-sintasa, efecto que tal como se ha resaltado, no puede derivarse de ninguna forma a partir de **D1**, especialmente en vista de que el compuesto de **D1**, tal como se desprende de los datos comparativos, no muestra ninguna actividad detectable hacia dicha enzima.

Por lo tanto, es completamente evidente que una persona versada en la materia enfocada en la búsqueda de compuestos con actividad por la enzima glucógeno-sintasa no sólo no encontraría alguna sugerencia para alcanzar dicho objeto a partir de **D1**, si no que por el contrario, sería alejada del mismo, toda vez que las estructuras allí reveladas **no presentan ningún tipo de respuesta al menos detectable cuando se someten a un ensayo de activación "in vitro" de la glucógeno-sintasa, por lo que el nivel inventivo del resultado alcanzado por el solicitante debe ser reconocido.**

En consecuencia, se ha demostrado en forma contundente que los compuestos de la presente invención muestran **un efecto sorprendente** que corresponde a una clara ventaja técnica, **el cual se debe completamente a la presencia de un grupo saturado -CH₂-CH₂- en lugar del grupo insaturado -CH=CH- de la función ácido acrílico,** tal como ha sido revelado en el estado del arte relacionado. En este sentido, es evidente que la referencia citada **D1** no podría sugerir a una persona versada en la materia (1) la necesidad de contar con algún mecanismo para regular la actividad de la enzima glucógeno-sintasa, toda vez que **D1** se enfoca únicamente en compuestos inhibidores de PTPasas, (2) la síntesis y obtención de derivados de ácidos biariloximetilarenocarboxílicos con un grupo alquilo saturado en la función ácido carboxílico en uno de los extremos de la molécula, ya que por el contrario en **D1** se hace énfasis sobre la obligatoriedad de contar con una función ácido acrílico en los compuestos allí enseñados, y mucho menos (3) que gracias es este cambio estructural, los compuestos presentan propiedades de activación de la enzima glucógeno-sintasa totalmente novedosa e inesperada frente a los compuestos

derivados de ácido acrílico de **D1**, los cuales carecen por completo de esta actividad, proporcionando así una novedosa e inesperada alternativa terapéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Con el fin de corroborar que la presente solicitud sí cumple con el requisito de altura inventiva, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las consideraciones que sobre esta materia establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación "**Manual Andino de Patentes**". En efecto, como una guía para la correcta apreciación del requisito de nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, el **Manual Andino de Patentes** bajo el numeral 10.8.1, titulado Química, establece lo siguiente:

"b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?

Respuesta:

1. Que el compuesto posea una **estructura inesperada**; o
2. Que el compuesto **exhiba un uso o un efecto sorprendente**.

b.1. Estructura inesperada

Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo.

b.2. Efecto o uso no esperado

b.2.1 La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.

b.2.2. Tipos de efecto sorprendente: (i) **completamente diferente de los usos o efectos conocidos de compuestos descritos en el estado de la técnica**; y (ii) una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo"* (Resaltado fuera de texto).

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, Pág. 83.

De acuerdo con lo anterior, el señor Examinador podrá notar claramente que el objeto de la presente invención no solo corresponde a derivados de ácidos biariloximetilarenocarboxílicos cuya estructura no habría podido ser sugerida por las enseñanzas del documento citado (la presencia de la función ácido acrílico es obligatoria), si no que además enseña un **efecto sorprendente** (ver numeral b.2.1 anteriormente transcrito), **como lo es la activación de la enzima glucógeno-sintasa totalmente inesperada**, en donde este efecto sorprendente constituye un **efecto completamente diferente** (ver numeral b.2.2) al que presentaban los compuestos de **D1**, en donde la función ácido acrílico debe estar presente.

Por todo lo anterior, es completamente claro que el objeto de la presente solicitud sí cumple con las consideraciones técnicas necesarias para que se le reconozca el nivel inventivo, tal y como han sido expuestas en una publicación de los méritos del **Manual Andino de Patentes**, y más aún, como se ha demostrado por medio de los **datos experimentales que revelan la sorprendente e inesperada acción como activadores de la enzima glucógeno-sintasa de los derivados de ácidos biariloximetilarenocarboxílicos enseñados por el solicitante**.

Por lo tanto, las ventajas y aportes de los compuestos actualmente reivindicados en la presente invención están, en efecto, enteramente sustentadas por los ejemplos contenidos en la memoria descriptiva y los datos experimentales aportados por el solicitante, confirmando así no solo el avance tecnológico representado por el objeto de la solicitud en estudio, sino además, que a la materia reclamada por el solicitante **no se puede llegar en forma obvia o evidente a partir de las enseñanzas del documento citado, por lo cual la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 09 - 34,265, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia de las páginas 118 a 128, correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **26 reivindicaciones**, que reemplaza al actualmente presentado, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente y que corresponde al concedido para la Patente Europea EP 1 663 936 B1, equivalente a la presente solicitud.

D₂

278
277

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 231/00, 257/00, 271/00, 285/00		A2	(11) International Publication Number: WO 97/40017
			(43) International Publication Date: 30 October 1997 (30.10.97)
(21) International Application Number: PCT/DK97/00166		(51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, 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, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 17 April 1997 (17.04.97)			
(30) Priority Data: 0464/96 19 April 1996 (19.04.96) DK			
(71) Applicant: NOVO NORDISK A/S [DK/DK]; Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd (DK).			
(72) Inventors: ANDERSEN, Henrik, Sune; Kastelsvej 24 st.th., DK-2100 København Ø (DK). MØLLER, Niels, Peter; Hundahl; Midtermolen 43, DK-2100 København Ø (DK). MADSEN, Peter; Ulvejberg 7, DK-2880 Bagsvaerd (DK).		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: MODULATORS OF MOLECULES WITH PHOSPHOTYROSINE RECOGNITION UNITS			
(57) Abstract The present invention relates to novel organic compounds, to methods for their preparation, to compositions containing them, to their use for treatment of human and animal disorders, to their use for purification of proteins or glycoproteins, and to their use in diagnosis. The invention relates to modulation of the activity of molecules with phospho-tyrosine recognition units, including protein tyrosine phosphatases (PTPases) and proteins with Src-homology-2 domains, in <i>in vitro</i> systems, micro-organisms, eukaryotic cells, whole animals and human beings. The novel organic compounds are compounds of the general formula (I) (L)_n-Ar₁-R₁-A, wherein (L)_n, n, Ar₁, R₁ and A are defined as defined in the application.			

279
278

16

be absent in bacteria. The genus *Yersinia* comprises 3 species: *Y. pestis* (responsible for the bubonic plague), *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* (causing enteritis and mesenteric lymphadenitis). Interestingly, a dual-specificity phosphatase, VH1, has been identified in Vaccinia virus (Guan *et al.*, *Nature* 350: 359-263 (1991)). These observations indicate that PTPases may play critical roles in microbial and parasitic infections, and they further point to PTPase inhibitors as a novel, putative treatment principle of infectious diseases.

SUMMARY OF THE INVENTION

The inventors have identified a novel class of compounds that has the capacity to modulate the activity of molecules with tyrosine recognition units, including PTPases, preferably a selective modulation. In one aspect, the present invention relates to novel organic compounds thereof of general formula (I)



(I)

wherein

(L)_n, n, Ar₁, R₁ and A are defined as below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to novel organic compounds thereof of formula (I)



(I)

wherein

n is 1, 2, 3, 4, or 5 and (L)_n represents up to five (5) substituents which independently of each other are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, halogen, trihalogenomethyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, amino-C₁₋₆-alkyl, -COR₂, -NO₂, -CN, -CHO,

280
279

-C₁₋₆-alkanoyloxy, carbamoyl, -NR₅R₆, aryloxy optionally substituted;

R₂ is C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted, -OH, -NR₃R₄, wherein R₃ and R₄ independently of each other are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted;

5

R₅ and R₆ are independently of each other hydrogen or C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted or -COZ₁, wherein Z₁ is C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted;

10 or L is A₁-Y₁-(W₁)-X-(W₂)-Y₂, wherein X is a chemical bond, -CO-, -CONR₇-, -NR₇CO-, -NR₇-, -O-, -S-, -SO-, or -SO₂;

Y₁ and Y₂ are independently a chemical bond, -O-, -S-, or -NR₇;

R₇ is hydrogen, C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted, heteroaryl optionally substituted, -COZ₂, wherein Z₂ is C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl

15 optionally substituted;

W₁ and W₂ are independently a chemical bond or saturated or unsaturated C₁₋₆-alkylene;

A₁ is aryl optionally substituted, heteroaryl optionally substituted, biaryl optionally substituted,
20 arylheteroaryl optionally substituted, -NR₈R₉, wherein R₈ and R₉ independently are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted, heteroaryl optionally substituted, -COZ₃, wherein Z₃ is C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted, heteroaryl optionally substituted

or

25 when R₈ and R₉ together with the nitrogen atom forms a ring system A₁ is a saturated or partially saturated heterocyclic ring system optionally substituted with

C₁₋₆-alkyl, aryl optionally substituted, aralkyl optionally substituted, heteroaryl optionally substituted, -OH, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, amino-C₁₋₆-alkyl, -COZ₄, wherein Z₄ is -OH, C₁₋₆-alkyl, -NR₁₀R₁₁, wherein R₁₀ and R₁₁ independently are hydrogen, C₁₋

30 -alkyl;

R_{18} , and R_{19} independently are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl, benzyl;

R_{20} is hydrogen, -OH, C_{1-6} -alkoxy, -SH, C_{1-6} -alkylthio, C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, -COR₂₁, -SOR₂₂, -SO₂R₂₃, -NR₂₄R₂₅, -NHCN, halogen, trihalogenomethyl;

R_{21} , R_{22} , and R_{23} are -OR₂₆, C_{1-6} -alkyl, -NR₂₄R₂₅, trihalogenomethyl;

5 R_{24} and R_{25} independently are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, -SO₂R₂₆, -COZ₆ wherein Z₆ is C_{1-6} -alkyl, trihalogenomethyl

R_{26} is hydrogen, C_{1-6} -alkyl, trihalogenomethyl;

nn is 1 or 2;

and Ar₁ is aryl or heteroaryl;

10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the above-mentioned formula (I) aryl, heteroaryl, Ar₁ or A₁ are exemplified by the following examples. Specific examples of the aryl and biaryl residues include phenyl, biphenyl, indenyl,

15 fluorenyl, naphthyl (1-naphthyl, 2-naphthyl), anthracenyl (1-anthracenyl, 2-anthracenyl, 9-anthracenyl). Specific examples of the heteroaryl include pyrrolyl (2-pyrrolyl), pyrazolyl (3-pyrazolyl), imidazolyl (1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), triazolyl (1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-3-yl), oxazolyl (2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl (3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), thiazolyl (2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), thiophenyl (2-thiophenyl, 3-thiophenyl), pyridyl (2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl), pyrazinyl, pyridazinyl (3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl), quinolyl (2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl, 8-quinolyl), isoquinolyl (1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl, 8-isoquinolyl), benzo[b]furanyl (2-benzo[b]furanyl, 3-benzo[b]furanyl, 4-benzo[b]furanyl, 5-benzo[b]furanyl,

25 6-benzo[b]furanyl, 7-benzo[b]furanyl), 2,3-dihydro-benzo[b]furanyl (2-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 3-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 4-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 5-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), 6-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl),

7-(2,3-dihydro-benzo[b]furanyl), benzo[b]thiophenyl (2-benzo[b]thiophenyl,

30 3-benzo[b]thiophenyl, 4-benzo[b]thiophenyl, 5-benzo[b]thiophenyl,

6-benzo[b]thiophenyl, 7-benzo[b]thiophenyl), 2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl (2-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 3-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 4-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl),

284
183

5-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 6-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), 7-(2,3-dihydro-benzo[b]thiophenyl), indolyl (1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, 7-indolyl), indazolyl (1-indazolyl, 3-indazolyl, 4-indazolyl, 5-indazolyl, 6-indazolyl, 7-indazolyl), benzimidazolyl (1-benzimidazolyl, 2-benzimidazolyl, 4-benzimidazolyl, 5-benzimidazolyl, 6-benzimidazolyl, 7-benzimidazolyl, 8-benzimidazolyl), benzoxazolyl (1-benzoxazolyl, 2-benzoxazolyl), benzothiazolyl (1-benzothiazolyl, 2-benzothiazolyl, 4-benzothiazolyl, 5-benzothiazolyl, 6-benzothiazolyl, 7-benzothiazolyl), carbazolyl (1-carbazolyl, 2-carbazolyl, 3-carbazolyl, 4-carbazolyl), 5H-dibenz[b,f]azepine (5H-dibenz[b,f]azepin-1-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-2-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-3-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-4-yl, 5H-dibenz[b,f]azepine-5-yl), 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine (10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-1-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-2-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-3-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-4-yl, 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-yl), piperidinyl (2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl), pyrrolidinyl (1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl), morpholinyl (1-morpholinyl, 2-morpholinyl), piperazinyl (1-piperazinyl).

Specific examples of the arylheteroaryl residue include phenylpyridyl (2-phenylpyridyl, 3-phenylpyridyl, 4-phenylpyridyl), phenylpyrimidinyl (2-phenylpyrimidinyl, 4-phenylpyrimidinyl, 5-phenylpyrimidinyl, 6-phenylpyrimidinyl), phenylpyrazinyl, phenylpyridazinyl (3-phenylpyridazinyl, 4-phenylpyridazinyl, 5-phenylpyridazinyl).

The C_{1-6} alkyl residues include aliphatic hydrocarbon residues, unsaturated aliphatic hydrocarbon residues, alicyclic hydrocarbon residues. Examples of the aliphatic hydrocarbon residues include saturated aliphatic hydrocarbon residues having 1 to 6 carbon atoms such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.butyl, tert.butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert.pentyl, n-hexyl, isohexyl. Example of the unsaturated aliphatic hydrocarbon residues include those having 2 to 6 carbon atoms such as ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 5-hexenyl, ethynyl, 1-propionyl, 2-propionyl, 1-butyryl, 2-butyryl, 3-butyryl, 1-pentynyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl.

1-hexynyl, 3-hexynyl, 2,4-hexadiynyl, 5-hexynyl. Examples of the alicyclic hydrocarbon residue include saturated alicyclic hydrocarbon residues having 3 to 6 carbon atoms such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl; and

- 5 C₅₋₆ unsaturated alicyclic hydrocarbon residues having 5 to 6 carbon atoms such as 1-cyclopentenyl, 2-cyclopentenyl, 3-cyclopentenyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl.

- The C₁₋₆-alkoxy residues include aliphatic hydrocarbon residues connected to an oxygen atom. Examples of the aliphatic hydrocarbon residues include saturated aliphatic hydrocarbon residues having 1 to 6 carbon atoms such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec.butoxy, tert.butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, tert.pentoxy, hexyloxy, isohexyloxy.
- 10

- The C₁₋₆-alkylthio residues include aliphatic hydrocarbon residues connected to an sulphur atom. Examples of the aliphatic hydrocarbon residues include saturated aliphatic hydrocarbon residues having 1 to 6 carbon atoms such as methylthio, ethylthio, propylthio, iso-propylthio, butylthio, isobutylthio, sec.butylthio, tert.butylthio, pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, tert.pentylthio, hexylthio, isohexylthio.
- 15

- The C₁₋₆-alkoxycarbonyl residues include a C₁₋₆-alkoxy residue connected to a carbonyl residue such as methoxycarbonyl, ethoxy-carbonyl, propoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl.
- 20

- The C₁₋₆-alkylcarbonyloxy residues include a C₁₋₆-alkyl residue connected to a carbonyloxy residue such as acetic acid, propionic acid, butyric acid.
- 25

- The C₁₋₆-alkanoyloxy residues include a acyl residue connected to an oxygen atom wherein the acyl residue is an aliphatic hydrocarbon residues connected to a carbonyl residue such as acetyloxy, propionyloxy, isopropionyloxy.
- 30

The aralkyl residue include an aryl residue connected to an C₁₋₆-alkyl residue e.g. phenyl alkyls having 7 to 9 carbon atoms such as benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl,

286
285

2-phenylpropyl and 1-phenylpropyl; and naphthyl alkyl having 11 to 13 carbon atoms such as 1-naphthylmethyl, 1-naphthylethyl, 2-naphthylmethyl, and 2-naphthylethyl.

Aryloxy include an aryl connected to an oxygen atom such as phenyloxy, naphthyloxy.

5

Aralkyloxy include an aralkyl connected to an oxygen atom such as benzyloxy, phenethyloxy, naphthylmethylxy.

10

Biaryl include an aryl connected to an aryl residue such as biphenyl, 1-phenylnaphthyl, 2-phenylnaphthyl.

Biaryloxy include an biaryl connected to an oxygen atom such as biphenyloxy, 4-(naphthalene-1-yl)phenoxy, 4-(naphthalene-2-yl)phenoxy.

15

The heteroaryl residue is a 5- or 6-membered aromatic ring, which can be fused to one or more phenyl rings and contains, besides carbon atoms, 1 to 4 atoms selected from N, O, and S as atoms constituting the ring, which is bonded through carbon atoms such as defined above.

20

The halogen residue include fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

25

The term "optionally substituted" means an aryl residue, a heteroaryl residue, or a C₁₋₆-alkyl residue that may be unsubstituted or may have 1 or more preferably 1 to 5 substituents, which are the same as or different from one another. Examples of these substituents include, halogen (fluorine, chlorine, bromine, iodine), hydroxyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, carbamoyl, C₁₋₄-acyl (e.g. acetyl, propionyl, isopropionyl), C₁₋₆-alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, and tert.butoxy), C₁₋₆-alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, butyl, and tert.butyl), C₁₋₆-alkoxycarbonyl (e.g. ones having 2 to 6 carbon atoms such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and propoxycarbonyl), C₁₋₆-alkanoyloxy (e.g. ones having 2 to 6 carbon atoms such as acetyloxy, propionyloxy, isopropionyloxy), C₁₋₄-alkylthio (e.g. ones having 1 to 4 carbon atoms such as methylthio,

30

ethylthio, propylthio, and isopropylthio), C₁₋₄-alkylamino (e.g. one having 1 to 4 carbon atoms such as methylamino, ethylamino, dimethylamino, and 1-pyrrolidinyl), heteroaryl (as exemplified above), aryloxy (e.g. phenyloxy), and an aralkyloxy (e.g. benzyloxy).

- 5 The compounds of formula (I) may exist as geometric and optical isomers and all isomers and mixtures thereof are included herein. Isomers may be separated by means of standard methods such as chromatographic techniques or fractionated crystallisation of e.g. suitable salts.

- 10 It is to be understood that the heterocyclic moieties depicted throughout this application is capable of undergoing tautomerisation. Example of tautomerisation is given by the following example, thus:

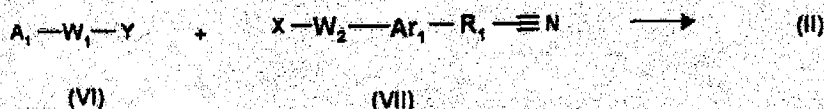
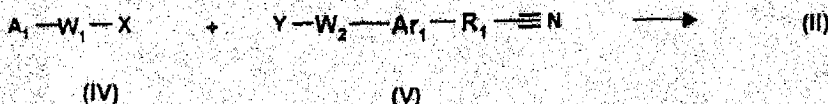


- 15 The compounds according to the invention may optionally exist as pharmaceutically acceptable salts comprising acid addition salts or metal salts or optionally alkylated ammonium salts.

- Examples of such salts include the alkali metal or amine salts of 1H- or 2H-tetrazoles of this invention, such as the sodium, potassium, C₁₋₆-alkylamine, di (C₁₋₆-alkyl) amine, tri (C₁₋₆-alkyl) amine and the four (4) corresponding omega-hydroxy analogues (e.g. methylamine, ethylamine, propylamine, dimethylamine, diethylamine, dipropylamine, trimethylamine, triethylamine, tripropylamine, di(hydroxyethyl)amine, and the like; inorganic and organic acid addition salts such as hydrochloride, hydrobromide, sulphate, phosphate, acetate, fumarate, maleate, citrate, lactate, tartrate, oxalate or similar
- 20 pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid addition salts, and include the pharmaceutically acceptable salts listed in *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 2 (1977) which are hereby incorporated by reference.

288
287

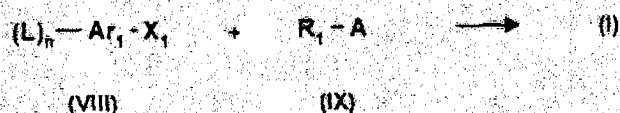
26



- By allowing a compound of formula (IV) wherein A_1 and W_1 are as defined above, X is OH , SH , and NHR_7 , wherein R_7 is as defined above to react with a compound of formula (V) wherein W_2 and Ar_1 are as defined above and Y is a suitable leaving group such as halogen, p-toluene sulphonate, mesylate or hydroxy; or by allowing a compound of formula (VI) wherein A_1 and W_1 are as defined above and Y is a suitable leaving group such as halogen, p-toluene sulphonate, mesylate or hydroxy to react with a compound of formula (VII) wherein W_2 and Ar_1 are as defined above, X is OH , SH , and NHR_7 , wherein R_7 is as defined above.
- These reactions may be carried out in a solvent such as N-methyl pyrrolidone (NMP), dimethylformamide (DMF), tetrahydrofuran (THF), acetone, dibutyl ether, 2-butanone, methyl tert-butyl ether, methyl ethyl ketone, ethyl acetate or toluene in the presence of a base e.g. potassium carbonate or sodium hydride and a catalyst, e.g. an alkali metal iodide, copper or a copper salt e.g. (CuCl , CuBr , CuI , or Cu_2O) or in the case of a Mitsunobu reaction (for a review see, O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981)) in the presence of e.g. diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine at temperatures ranging from -10°C to 200°C for 1 to 60 hours.

Method B:

20



289
288

By allowing a compound of formula (VIII), wherein $(L)_n$, n , and Ar_1 are as defined above and X_1 is a suitable leaving group such as bromo, iodo or trifluoromethane sulfonyloxy to react with a compound of formula (IX) wherein R_1 is $CH_2=CH$ and A are as defined above.

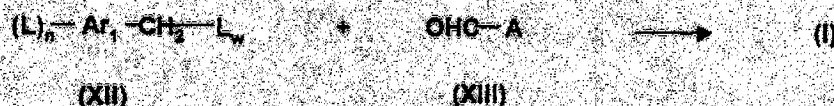
- 5 These reactions may be carried out in a solvent such as triethylamine (TEA), methanol, ethanol or dimethylsulfoxid (DMSO) in the presence of a palladium catalyst, e.g. (Pd/C, Pd/ Al_2O_3 , Pd/ $BaSO_4$, Pd/ SiO_2 or Pd(OAc) $_2$ (a Heck reaction)) and a triaryl-phosphine catalyst as e.g. (triphenyl-phosphine or tri-*o*-tolyl-phosphine) at temperatures ranging from 50 °C to 150 °C for 1 to 60 hours.

10

Method C.



- 15 By allowing a compound of formula (X), wherein $(L)_n$, n , and Ar_1 are as defined above to react with a compound of formula (XI) wherein A is as defined above and L_w is trimethylsilyl (a Peterson reaction), triphenyl-phosphonium (a Wittig reaction), diethyl phosphate (a modified Wittig reaction) or carbonyloxy C_{1-3} -alkyl (e.g. -COOEt or -COOMe) or,
- 20 by allowing a compound of formula (XII), wherein $(L)_n$, n , and Ar_1 are as defined above and L_w is trimethylsilyl (a Peterson reaction), triphenyl-phosphonium (a Wittig reaction), diethyl phosphate (a modified Wittig reaction) or carbonyloxy C_{1-3} -alkyl (e.g. -COOEt or -COOMe) to react with a compound of formula (XIII) wherein A is as defined above.



25

These reactions may be carried out in a solvent such as methanol, ethanol, tetrahydrofuran (THF), toluene, N,N-dimethylformamide (DMF) or dimethylsulfoxid (DMSO) in the presence of a base such as triethylamine, pyridine, piperidine, sodium hydride, sodium methoxide,

290
289

e.g. proliferative disorders such as psoriasis and neoplastic diseases. As another embodiment, the compounds of the invention may be used in pharmaceutical preparations for treatment of osteoporosis.

- 5 Preferred embodiments of the invention further include use of compound of formula (I) in pharmaceutical preparations to increase the secretion or action of growth hormone and its analogous or somatomedins including IGF-1 and IGF-2 by modulating the activity of PTPases or other signal transduction molecules with affinity for phosphotyrosine involved controlling or inducing the action of these hormones or any regulating molecule.
- 10 To those skilled in the art, it is well known that the current and potential uses of growth hormone in humans are varied and multi-tudinous. Thus, compounds of the invention can be administered for purposes of stimulating the release of growth hormone from the pituitary or increase its action on target tissues thereby leading to similar effects or uses as growth
- 15 hormone itself. The uses of growth hormone may be summarized as follows: stimulation of growth hormone release in the elderly; prevention of catabolic side effects of glucocorticoids; treatment of osteoporosis; stimulation of the immune system; treatment of retardation, acceleration of wound healing; accelerating bone fracture repair; treatment of growth retardation; treating renal failure or insufficiency resulting in growth retardation; treatment of
- 20 physiological short stature including growth hormone deficient children and short stature associated with chronic illness; treatment of obesity and growth retardation associated with obesity; treating growth retardation associated with the Prader-Willi syndrome and Turner's syndrome; accelerating the recovery and reducing hospitalization of burn patients; treatment of intrauterine growth retardation, skeletal dysplasia, hypercortisolism and Cushings
- 25 syndrome; induction of pulsatile growth hormone release; replacement of growth hormone in stressed patients; treatment of osteochondro-dysplasias, Noonans syndrome, schizophrenia, depressions, Alzheimer's disease, delayed wound healing and psychosocial deprivation; treatment of pulmonary dysfunction and ventilator dependency; attenuation of protein catabolic responses after major surgery; reducing cachexia and protein loss due to chronic
- 30 illness such as cancer or AIDS; treatment of hyperinsulinemia including nesidio-blastosis; Adjuvant treatment for ovulation induction; stimulation of thymic development and prevention the age-related decline of thymic function; treatment of immunosuppressed patients;

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar nuevos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos; útiles para el tratamiento o prevención de la diabetes, en especial del tipo 2.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta un compuesto de fórmula (I), su proceso de obtención y sus composiciones farmacéuticas.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/192

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Reivindicación 1 y sus dependientes (2 a 13); la materia reivindicada en estas presentan falta de soporte, dado que los ejemplos de la Descripción no presentan ejemplos que soporten los radicales : -(CH2)(s)- y -R3(p)
- Reivindicaciones 17 a 22; están definiendo una composición farmacéutica, no por sus elementos técnicos, sino por la definición de los radicales de un compuesto. Realizar los ajustes pertinentes

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que defina el alcance de su invención, de acuerdo a lo señalado anteriormente.

4. 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: Junio 24 de 2003

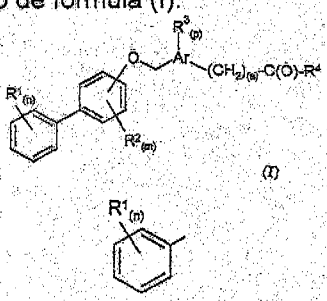
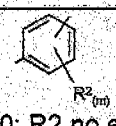
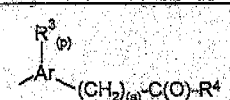
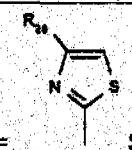
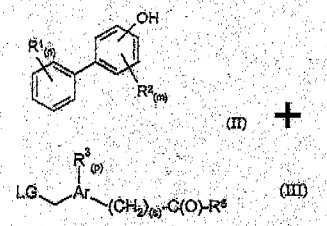
Teniendo en cuenta la fecha indicada, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha
D2	WO 97/40017	MODULATORS OF MOLECULES WITH PHOSPHOTYROSINE RECOGNITION UNITS	Octubre 30 de 1997 (Publicación)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 14: Proceso para la obtención de compuestos de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 15: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-128644 Compuesto de fórmula (I):  Donde: R1(m)= Siendo m=0; R1 no existe	D2 = WO 97/40017 Compuesto de fórmula general (I): $(L)_n - Ar_1 - R_1 - A$ (I) Donde: (L)n= Siendo n=1; L= A1-Y1-(W1)-X-(W2)-Y2, siendo: A1= Arilo Y1,(W1),X,(W2) y Y2= Enlace simple Ar1= Arilo, opcionalmente sustituido
 R2(m)= Siendo m=0; R2 no existe	
 R3(p)= Siendo p=0; R3 no existe CH2(s)= Siendo s=0, CH2 no existe Ar= Tiazolilo R4= OH	 A= Siendo: R20= -C(O)R21 R21= -OR26 y R26= Hidrógeno
Proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I): 	Proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I): $(L)_n - Ar_1 - X_1 + R_1 - A \longrightarrow (I)$ (VII) (IX)
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I).	Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) Pág. 30 del Documento

El documento D2 divulga: los compuestos de fórmula (I), sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas; por lo tanto no son nuevos.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

En folios 259 a 277, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 300, así:

- En folios 259 a 260, el solicitante realiza los cambios con base en las objeciones realizadas al capítulo reivindicatorio, y retira del nuevo capítulo reivindicatorio las relacionadas con usos; esta oficina acepta los argumentos dados por el solicitante y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

- En folios 260 a 262, el solicitante dice que la solicitud cumple con el requisito de Nivel Inventivo en cuanto a los antecedentes técnicos, argumentando lo siguiente, que la solicitud:
 - ✓ "Muestra alternativas Terapéuticas, en el tratamiento de la diabetes tipo 2".
 - ✓ "Dado que ninguno de los tratamientos existentes es eficaz a largo plazo sin efectos secundarios graves, sigue habiendo necesidad de nuevos fármacos para tratar la diabetes tipo 2"
 - ✓ "Actúa en la activación de la enzima glucógeno-sintasa".
 - ✓ "Presenta una alternativa terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2, a través de un mecanismo de acción no explorado"

SIC: En relación a lo argumentado por el solicitante, en el concepto técnico anterior se realizó el análisis de patentabilidad (folio 257) al primer capítulo reivindicatorio (folios 172 a 185); en éste se concluyó que los compuestos de la solicitud no tienen nivel inventivo; ya que no muestra evidencia según la cual el mecanismo de acción de los compuestos reivindicados permita concluir que los mismos son mejores que los del arte ya conocido.

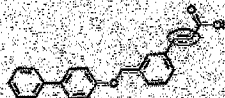
- En cuanto a los argumentos que demuestran el Nivel Inventivo (folios 262 a 263), el solicitante dice, que:
 - ✓ "El documento D1 no menciona la relación de la actividad de la enzima glucógeno-sintasa, como una alternativa terapéutica, para el tratamiento de la diabetes tipo 2, ya que lo hace a través de los inhibidores de PTPasa".
 - ✓ "Que el problema técnico a solucionar en D1, es totalmente diferente al de la presente solicitud"

SIC: Con respecto a lo argumentado por el solicitante, se lee en el capítulo descriptivo (folio: 56), que el problema objeto de la presente invención es la necesidad de proporcionar nuevos ácidos biariloximetilarenocarboxílicos, los cuales sean útiles para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo 2. D1 enseña que los compuestos son inhibidores de la PTPasa y son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2; por lo tanto los compuestos de la solicitud son una alternativa a los compuestos del estado del arte; ya que están solucionando el mismo problema y además los compuestos de la solicitud, no muestran evidencia según la cual el mecanismo de acción de los compuestos reivindicados permite concluir que los mismos son mejores que los compuestos de D1.

- El solicitante, presenta datos comparativos del compuesto de la solicitud vs. Compuesto de D1 (folios 263 a 264):

Compuesto: Ejemplo 1 de D1

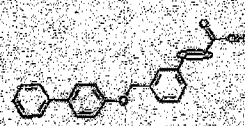
3-(3-(bifenil-4-iloximetil)fenil)propiónico ácido



Compuesto: De la presente invención

3-(3-(bifenil-4-iloximetil)fenil)propiónico ácido

294
205



De acuerdo a lo anterior, dice el solicitante:

- ✓ "El compuesto de D1, no presenta ninguna activad, por lo tanto el nivel inventivo de la solicitud debe ser reconocido"
- ✓ "El efecto sorprendente de los compuestos de la presente solicitud, se debe completamente a la presencia de un grupo saturado -CH2CH2- en lugar de un grupo insaturado -CH=CH-"

SIC: Tal como se describe en el punto 3 de este concepto, la materia reivindicada presenta falta de soporte, dado que los ejemplos de la Descripción no presentan compuestos que contengan los radicales: -(CH2)(s)- y -R3(p) los

cuales se encuentran en la fórmula (I) así: ; por consiguiente el ejemplo de la solicitud que se presenta para comparar con el ejemplo de D1, no se encuentra soportado en el capítulo descriptivo; y por lo tanto el mismo no le confiere nivel inventivo a la solicitud, como dice el solicitante.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 97/40017	1 a 26	Novedad

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 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 (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
13 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 833	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
--------------------------	---