

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-012956-00011-0000

Fecha: 2011-02-01 16:29:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

REF: Expediente No.

06-012956

Patente de Invención:

**"COMPUESTOS NOVEDOSOS QUE
POSEEN ACTIVIDAD INHIBITORIA
CONTRA TRANSPORTADOR DE
GLUCOSA DEPENDIENTE DE SODIO"**

Titular:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA
CORPORATION**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 12820 Y CONCEPTO TECNICO NO. 03022 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 10 DE OCTUBRE DE 2010.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION** domiciliada en 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, Japón; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.12820 y Concepto Técnico No. 03022, notificado por fijación en lista de 1 de octubre de 2010, cuya prorroga de termino fue solicitada mediante memorial radicado ante su Despacho el 3 de diciembre de 2010, me permito:

Manifestar:

Enmiendas Del Capitulo Reivindicatorio y del Nivel Inventivo

El examinador considera que todas las reivindicaciones no pueden ser aceptados como inventivas puestos que en los compuestos que tienen el anillo A = grupo nafatil no existen datos farmacológicos en la descripción. Teniendo en cuenta lo anterior, se ha

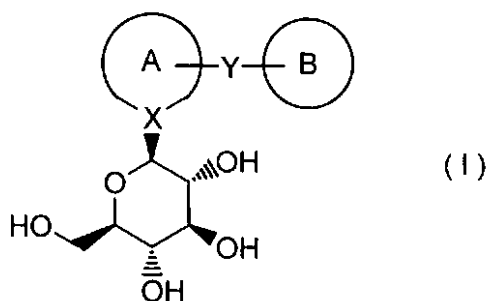
HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 06-012956
Pagina 2 de 6

limitado el anillo A a fenilo. Además, las reivindicaciones del proceso de preparación se han retirado.

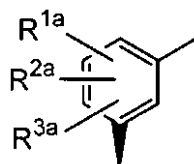
Para mayor claridad de la materia reivindicada y teniendo en cuenta las observaciones del examinador, estamos presentando un nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado, sin que haya materia no reivindicada anteriormente.

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitud se encamina hacia compuestos de fórmula (I):

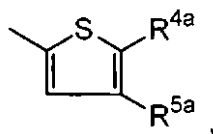


en donde

El Anillo A es



El Anillo B es



R1a, R2a, y R3a son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, o un grupo fenilo;

R4a es un grupo fenilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo de cianuro, un grupo de alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo halo-alcoxi inferior, un grupo de metilendioxi, un átomo de etilendioxi, o un grupo de mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterocíclico sustituido por un átomo halógeno, un grupo de cianuro, un grupo de alquilo inferior, un grupo halo-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo halo-alcoxi inferior;

R5a es un átomo de hidrógeno;

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 06-012956
Pagina 3 de 6

X es un átomo de carbono; and
Y es -CH₂-;
o una sal farmacéutica del mismo.

Como puede verse a partir de lo anterior, existen ciertas características necesarias para los compuestos de la fórmula (I) a saber:

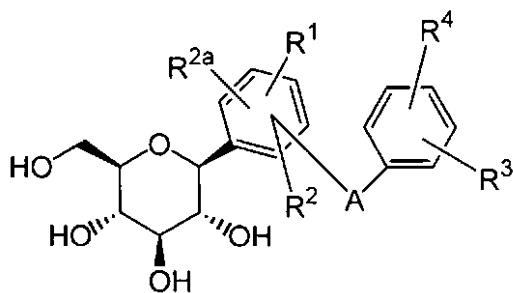
- (a) El Anillo A es un grupo fenilo,
- (b) El Anillo B es un grupo tienil sustituido con (i) un grupo fenilo sustituido o (ii) un grupo heterocíclico sustituido, y
- (c) la parte de azúcar es un grupo glucopiranosil.

Por tanto consideramos que la Presente Invención No es Obvia frente al Arte Citado

El Examinador ha asegurado que las reivindicaciones son obvias con respecto a D1 en vista de D2. De acuerdo con el Examinador, habría sido obvio para una persona de habilidad en el arte el modificar los compuestos de D1 para reemplazar el benceno con tiofeno. El Examinador racionaliza que el benceno y el tiofeno son bioisómeros y por lo tanto, una persona de habilidad común en el arte fácilmente habría hecho dicho reemplazo.

Consideramos que los compuestos actualmente reivindicados no podrían obtenerse fácilmente por parte de una persona de habilidad común en el arte.

D1 revela compuestos de la siguiente fórmula:



en donde

R₁, R₂ y R_{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR₅, alquilo, CF₃, OCHF₂, OCF₃, SR_{5i} o halógeno, o dos de R₁, R₂ y R_{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos pueden formar un carbociclo o heterociclo anillado de cinco, seis o siete miembros que pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 06-012956
Pagina 4 de 6

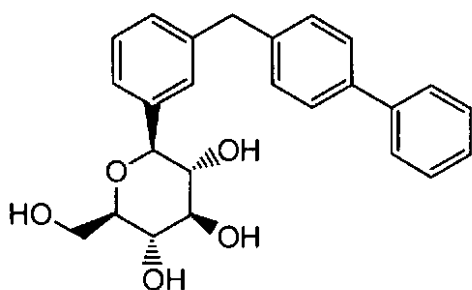
R3 y R4 son independientemente hidrógeno, OH, OR5a, OArilo, OCH2 Aril, alquilo, cicloalquilo, CF3, OCHF2, -OCF3, halógeno, -CN, -CO2 R5b, -CO2H, -COR6b, -CH(OH)R6c, CH(OR5h)R6d, CONR6R6a, -NHCOR5c, -NHSO2R5d, -NHSO2 Aril, Aril, -SR5e, -SOR5f, -SO2R5g, -SO2 Aril, o un heterociclo de cinco, seis o siete miembros que pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo los cuales son N, O, S, SO, y/o SO2, o R3 y R4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo anillado de cinco, seis o siete miembros que pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo los cuales son N, O, S, SO, y/o SO2;

R5, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, R5f, R5g, R5h y R5i son independientemente alquilo;

R6, R6a, R6b, R6c y R6d son independientemente hidrógeno, alquilo, aril, alquiloaril o cicloalquilo, o R6 y R6a junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo anillado de cinco, seis o siete miembros que pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo los cuales son N, O, S, SO, y/o SO2 ;

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

Como se demostró anteriormente, los compuestos de D1 incluyen un gran número de posibles compuestos, y D1 no es capaz de ofrecer ejemplos concretos en donde R3 (de D1) sea aril o heterociclo sustituido con halógeno, alquilo, cianuro y otros. A lo sumo, el compuesto más cercano de D1 parece ser el compuesto del Ejemplo 26 mostrado abajo:



La persona experta en el arte debe seleccionar el compuesto del Ejemplo 26 como un compuesto principal de la gran descripción de D1. Pero no existe ninguna razón para seleccionar el compuesto del Ejemplo 26 como un compuesto principal. Por otro lado, sin embargo, existen razones para seleccionar otros compuestos. Por ejemplo, los compuestos más preferibles de D1 (véase los compuestos de la formula I de la estructura 1B en la columna 8, líneas 43-62 de D1) indican que los sustituyentes más preferibles para R4 son alquilo inferior, R5aO, OCHF2 o -SR5e. Estos compuestos "más preferibles" parecerían tener mejores puntos iniciales a diferencia del compuesto del Ejemplo 26.

Incluso si una persona experta en el arte fuese a seleccionar el compuesto del Ejemplo 26 como punto inicial (para lo cual no hay razón), aún tendría que reemplazar el

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-012956

Página 5 de 6

anillo medio de fenilo con tiofeno. Este reemplazo es argumentado por el Examinador como una substitución obvia en vista de lo enseñado por D2. Sin embargo, esta es una explicación demasiado simple ya que lo enseñado por D2, aunque indica que los bioisósteros como el benceno, tiofeno y piridina pueden substituirse entre sí (véase página 3158, columna de la izquierda de D2), de hecho, abarcan un gran número de los llamados bioisósteros. Dichos cambios posibles discutidos en D2 incluyen (1) reemplazos de flúor vs. hidrógeno, (2) intercambio de hidroxil y grupos amino, (3) intercambio de grupos hidroxil y tiol, (4) reemplazos divalentes que involucran enlaces dobles, (5) reemplazos divalentes que involucran dos enlaces simples, (6) átomos y grupos trivalentes, (7) átomos tetra-sustituídos, (8) equivalentes de anillo, (9) equivalentes de anillo divalente, (10) equivalentes de anillo trivalente, (11) reemplazos cíclicos vs. no-cíclicos no clásicos, etc.

No se entiende por qué una persona experta en el arte se embarcaría en esta gran tarea para específicamente encaminarse al reemplazo de benceno con tiofeno. Incluso asumiendo que la persona experta en el arte decida reemplazar el grupo de fenilo con un grupo de tiofeno en el compuesto del Ejemplo 26 de D1, debe reemplazar el grupo central de fenilo, pero no los otros dos grupos de fenilo presentes en esta molécula.

Y, una persona experta en el arte debe decidirse a crear sustituyentes específicos en el grupo fenilo terminal del compuesto del Ejemplo 26 de D1. Incluso si una persona experta en el arte seleccionase el compuesto del Ejemplo 26, y luego pensara reemplazar el fenilo central con un tiofeno, esa persona aún tendría que cambiar el grupo fenilo terminal (que está sustituido) a un grupo fenilo sustituido con sustituyentes específicos. No existe ninguna mención o enseñanza sobre este cambio en las referencias previas en el arte.

Además, con la respuesta a la acción oficial anterior se presentó información experimental comparativa con respecto a la inhibición SGLT2 humana y la excreción urinaria de glucosa de ratas con el fin de mostrar que los compuestos de la presente invención poseen unas actividades biológicas superiores frente al compuesto de D1. El IC50 del compuesto de D1 es 84 nM, y en el caso de los presentes compuestos son mucho más bajos que el del compuesto de D1. Y, la cantidad de excreción urinaria de glucosa del compuesto de D1 es 754 mg y en el caso de los presentes compuestos fueron más de 2 veces o más que los de los compuestos de D1. Parece que los compuestos de la presente invención son superiores al compuesto de D1.

En consecuencia, consideramos que los compuestos reivindicados no son obvios con respecto a D1 y D2.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 06-012956

Pagina 6 de 6

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio en las que se han seguido al pie de la letra las objeciones realizadas por el examinador, se consigue que las reivindicaciones cumplan con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16, 25 y 30 de la Decisión 486.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

Anexo:

Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, así como los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

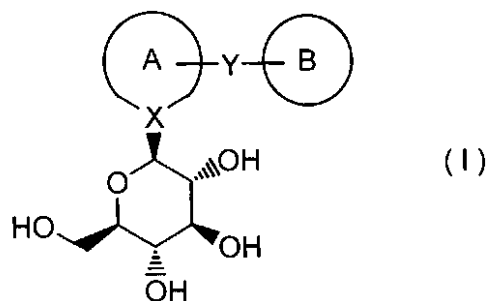
**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

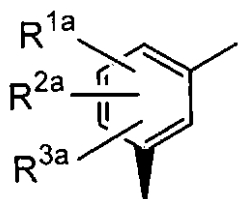
5



en donde:

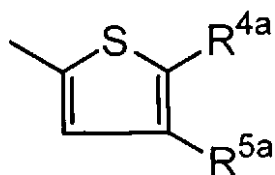
El Anillo A es

10



El Anillo B es

15



R^{1a} , R^{2a} , y R^{3a} cada uno es independientemente un átomo de
 20 hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, un
 grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un
 grupo fenilo;

R^{4a} es un grupo fenilo sustituido por un átomo halógeno; un
 grupo ciano, un grupo alquilo inferior; un grupo haloalquilo
 25 inferior; un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo
 inferior, un grupo metilendioxilo, un grupo etilenoxilo, o un

grupo mono- o di-alquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior;

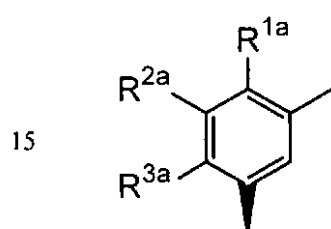
R^{5a} es un átomo de hidrógeno;

X es un átomo de carbono; y

Y es CH_2- ;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

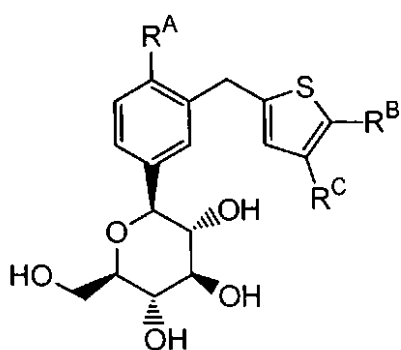
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el Anillo A es



R^{1a} es un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior, y R^{2a} y R^{3a} son átomos de hidrógeno; y R^{4a} es un grupo fenilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, y un grupo mono- o dialquilamino inferior; o un grupo heterociclilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4a} es un grupo fenilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, o un grupo haloalcoxilo inferior, o un grupo heterociclico sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxilo inferior.

10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la estructura química esta representada por la siguiente formula:



15

en donde R^A es un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxilo inferior; R^B es (1) un grupo fenilo sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalcoxilo inferior, o un grupo mono- o dialquilamino inferior; o (2) un grupo heterociclico sustituido por un átomo halógeno, un grupo ciano, un grupo

20

alquilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior o un grupo haloalcoxilo inferior; y R^c es un átomo hidrogeno.

5 5. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo heterociclilo es un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo
10 quinolilo, o un grupo tetrazolilo.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de:

1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno;
15 1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(3-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(4-cianofenil)-2-tienilmetil]benceno;
20 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno;
1-(β-D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-2-piridil)-2-tienilmetil]benceno; o
1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(3-difluorometilfenil)-2-tienilmetil]benceno;
25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(β -D-glucopiranosil)-4-cloro-3-[5-(6-fluoro-3-piridil)-2-tienilmetil]benceno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

9. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéutica aceptable de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de la acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación del medicamento para tratar o retardar la progresión o establecimiento de diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, curación de una herida retardada, resistencia a insulina, hiperglucosemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos sanguíneo, niveles elevados de glicerol sanguíneo, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, o hipertensión.