

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

2020  
Bogotá, D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 07-029052- -00003-0000**

Fecha: 2010-10-21 14:11:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASC  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogado  
✓ **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**  
Apoderado

ASUNTO                      Radicación      07-029052  
                                    Trámite          002  
                                    Evento          001  
                                    Actuación      430  
                                    Oficio          21 DE 24  
                                    Folios          09

Patente de Invención ☐      Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional      PCT/US2005/034359  
Fecha de Presentación Internal.      23 de septiembre de 2005

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

Descripción:                      Folios: 53 a 119 y 125 como se radicó inicialmente  
Reivindicaciones:              Folios 120 a 124 como se radicó inicialmente  
Prioridad:                      Folios: 1  
                                                 23/09/2004, US, 60/612,599

### 2. Análisis de la Prioridad

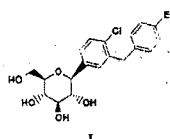
La fecha de prioridad del 23 de septiembre de 2004 y su correspondiente documento, corresponden con la materia solicitada de protección.

### 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Inhibidores y método para glucósidos de C-arilo SGLT2

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener un compuesto alternativo como inhibidor de SGLT2.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, el solicitante proporciona el compuesto de fórmula I



IPC: A61K 31/70

#### 4. De la solicitud de Patente

##### Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El complejo o el éster del profármaco del compuesto de la reivindicación 1, no se encuentran sustentados en la descripción.

Las reivindicaciones 3 a 12 se refieren a combinaciones farmacéuticas, las cuales no se encuentran sustentadas en la descripción.

La reivindicación 16 se encuentra caracterizada por diversas estructuras químicas, las cuales son independientes de la reivindicación 1. Se sugiere aclarar la respectiva dependencia o relación con el compuesto de la reivindicación 1.

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

Las reivindicaciones 13 a 15, se refieren a métodos de tratamiento, los cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.

#### 6. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de la publicación en fase internacional: 23 de septiembre de 2004

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 23/09/2004 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

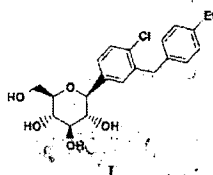
| Nº | Documento   | Título                            | Fecha de publicación |
|----|-------------|-----------------------------------|----------------------|
| D1 | WO 01/27128 | C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors | 19/04/2001           |

#### 7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

##### Nivel inventivo (artículo 18 D486)

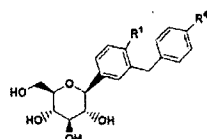
La reivindicación 1 consiste en:

Un compuesto de la fórmula I



O una sal farmacéuticamente aceptable, complejo, estereoisómero, o éster de profármaco del mismo.

El Estado de la Técnica más cercano es D1, que da a conocer derivados C-aril glucósidos como inhibidores SGLT2. Los compuestos de preferencia son los que presentan la estructura IB, cuando R<sup>1</sup> es halógeno y R<sup>4</sup> es bajo alquilo (Ver página 12, líneas 19-26; página 103, reivindicación 1, líneas 5-6, 12-13; página 110-reivindicación 14;)



D1 además enseña que el término alquilo puede ser etilo (Ver página 28, líneas 15-17) y que el término halógeno se refiere a cloro (Ver página 32, líneas 11-12)

Los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de **D1**, en que los sustituyentes  $R^1$  y  $R^4$ , se encuentran explícitamente como cloro y etilo respectivamente. **D1**, sin embargo ya sugería dichos sustituyentes para  $R^1$  y  $R^4$

El hecho de incluir estas diferentes sustituciones en los compuestos que se daban a conocer en **D1**, causa que se obtenga un compuesto alternativo como inhibidor de SGLT2.

El Problema Técnico Objetivo era obtener un compuesto alternativo como inhibidor de SGLT2.

**D1** además describe la manera de solucionar el problema técnico, pues sugiere que los sustituyentes  $R^1$  puede ser cloro y  $R^4$  puede ser etilo. (Ver página 32, líneas 11-12; página 28, líneas 15-17)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener un compuesto alternativo derivado de C-aril glucósidos como inhibidores de SGLT2, realizaría los reemplazos sugeridos que se revelan en **D1**, logrando de esta forma el compuesto objeto de esta solicitud. Por tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicación dependiente 2, no menciona alguna característica que haga inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación independiente 16, tampoco menciona alguna característica que haga inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

**8. Conclusión:**

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

| N° | Documento N° | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO 01/27128  | 1-16                       | 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 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**  
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

22 OCT. 2015

|                            |                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 03347 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202070 |
|----------------------------|-----------------------------------------|

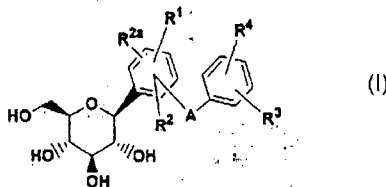


PCT

**(10) International Publication Number**  
**WO 01/27128 A1**

- (51) **International Patent Classification:** C07H 15/203, A61K 31/70, A61P 3/10
- (21) **International Application Number:** PCT/US00/27187
- (22) **International Filing Date:** 2 October 2000 (02.10.2000)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**  
60/158,773 12 October 1999 (12.10.1999) US  
60/194,615 5 April 2000 (05.04.2000) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** ELLSWORTH, Bruce [US/US]; 7 Glenview Drive, Princeton, NJ 08540 (US). WASHBURN, William, N. [US/US]; 120 Pleasant Valley Road, Titusville, NJ 08560 (US). SHER, Philip, M. [US/US]; 18 Mifflin Court, Plainsboro, NJ 08536 (US). WL, Gang [US/US]; 390 Rosedale Road, Princeton, NJ 08540 (US). MENG, Wei [CN/US]; 404 Bollen Court, Pennington, NJ 08534 (US).
- (74) **Agents:** KILCOYNE, John, M. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) **Designated States (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, 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.*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

**(54) Title:** C-ARYL GLUCOSIDE SGLT2 INHIBITORS



**WO 01/27128 A1**

- (57) Abstract:** SGLT2 inhibiting compounds are provided having formula (I) where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>2a</sup> are independently hydrogen, OH, OR<sup>5</sup>, lower alkyl, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, SR<sup>5i</sup> or halogen, or two of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>2a</sup> together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are independently hydrogen, OH, OR<sup>5a</sup>, OAr<sup>yl</sup>, OCH<sub>2</sub>Ar<sup>yl</sup>, lower alkyl, cycloalkyl, CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, halogen, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -COR<sup>6b</sup>, -CH(OH)R<sup>6c</sup>, -CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>, -CONR<sup>6e</sup>, -NHCOR<sup>5c</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>, -NHSO<sub>2</sub>Ar<sup>yl</sup>, Ar<sup>yl</sup>, -SR<sup>5c</sup>, -SOR<sup>5f</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>, SO<sub>2</sub>Ar<sup>yl</sup>, or a five, six or seven membered heterocycle, or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle; R<sup>5</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5h</sup>, and R<sup>5i</sup> are independently lower alkyl; R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> and R<sup>6d</sup> are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R<sup>5</sup> and R<sup>6a</sup> together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle; A is O, S, NH, or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> where n is 0 - 3. A method is also provided for treating diabetes and related diseases employing an SGLT2 inhibiting amount of the above compound alone or in combination with another antidiabetic agent or other therapeutic agent.

wherein A is CH<sub>2</sub> or O or S and is linked meta to the glucoside;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>2a</sup> are independently selected from H, lower alkyl, halogen, OR<sup>5</sup>, or OCHF<sub>2</sub> or two of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>2a</sup> are H and the other is lower alkyl, halogen, OR<sup>5</sup> or OCHF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are independently selected from lower alkyl, OR<sup>5a</sup>, -OCHF<sub>2</sub>, -SR<sup>5e</sup>, OH, -CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>, -3,4-(OCH<sub>2</sub>O)-,

-COR<sup>6b</sup>, -CH(OH)R<sup>6c</sup>, -CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>, CF<sub>3</sub>, R<sup>5c</sup>-C(=O)-NH-, -SOR<sup>5f</sup>,  
 10 -SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>, aryl, -NHSO<sub>2</sub>Aryl, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>, COOH, thiadiazole, tetrazole, -OCH<sub>2</sub>Aryl, -OCF<sub>3</sub>, OAryl, or H.

More preferred are compounds of formula I where A is CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> is hydrogen, halogen or lower alkyl;

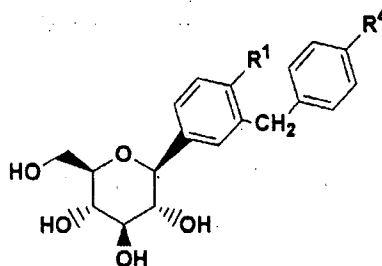
15 R<sup>2</sup> and R<sup>2a</sup> are each H;

R<sup>3</sup> is H;

R<sup>4</sup> is lower alkyl, -COR<sup>6b</sup>, -CH(OH)R<sup>6c</sup>, -CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>, R<sup>5a</sup>O, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> or -SR<sup>5e</sup>.

Most preferred are compounds of formula I of the  
 20 structure IB

IB



where R<sup>1</sup> is hydrogen, halogen or lower alkyl and R<sup>4</sup> is lower alkyl, R<sup>5a</sup>O, -OCHF<sub>2</sub>, or -SR<sup>5e</sup>. It is preferred that  
 25 R<sup>1</sup> be linked para to the glucoside bond and the R<sup>4</sup> substituent be linked at the para position.

125

HPLC = high performance liquid chromatography

LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry

MS or Mass Spec = mass spectrometry

5 NMR = nuclear magnetic resonance

mp = melting point

dppf = diphenylphosphinoferrocene

Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl"

10 as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons containing 1 to 8 carbons, and the terms "alkyl" and "alk" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain

15 hydrocarbons containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl,

20 decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like as well as such groups including 1 to 4 substituents such as halo, for example F, Br, Cl or I or CF<sub>3</sub>, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl,

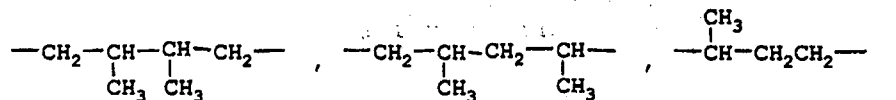
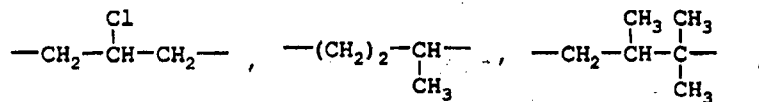
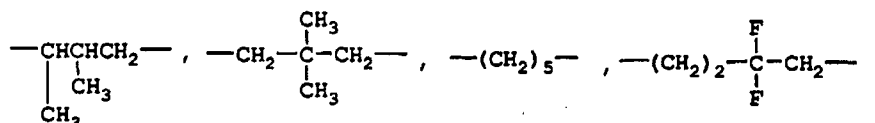
25 alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, optionally substituted amino, hydroxy, hydroxyalkyl, acyl, alkanoyl, heteroaryl, heteroaryloxy, cycloheteroalkyl, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy,

30 aryloxyalkyl, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl, trihaloalkyl and/or alkylthio.

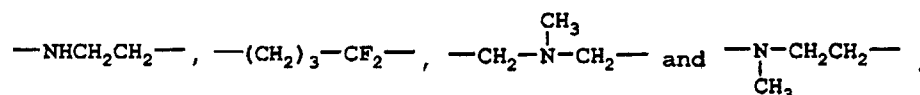
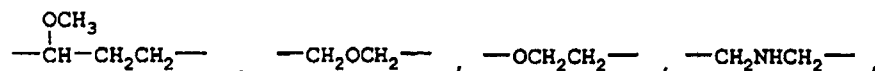
Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as employed herein alone or as part of another group

35 includes saturated or partially unsaturated (containing 1

176



5



10

The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine, with chlorine or fluorine being preferred.

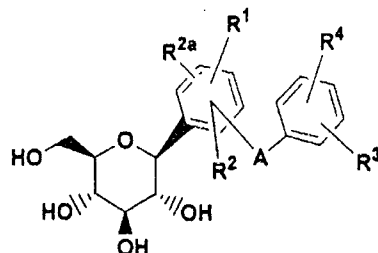
15 The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

Unless otherwise indicated, the term "aryl" or  
20 "Aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include one to three additional rings  
25 fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings for example

177

What is Claimed:

1. A compound having the structure



wherein

5         $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^{2a}$  are independently hydrogen, OH,  $OR^5$ , alkyl,  $CF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $SR^{5i}$  or halogen, or two of  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^{2a}$  together with the carbons to which they are attached can form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or  $SO_2$ ;

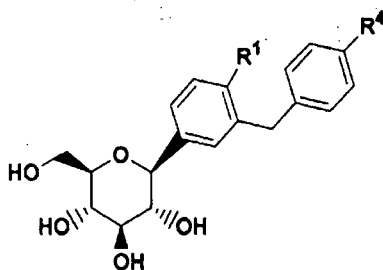
$R^3$  and  $R^4$  are independently hydrogen, OH,  $OR^{5a}$ ,  $OAryl$ ,  $OCH_2Aryl$ , alkyl, cycloalkyl,  $CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , halogen,  $-CN$ ,  $-CO_2R^{5b}$ ,  $-CO_2H$ ,  $COR^{6b}$ ,  $-CH(OH)R^{6c}$ ,  $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ ,  $-CONR^6R^{6a}$ ,  $-NHCOR^{5c}$ ,  $-NHSO_2R^{5d}$ ,  $-NHSO_2Aryl$ ,  $Aryl$ ,  $-SR^{5e}$ ,  $-SOR^{5f}$ ,  $-SO_2R^{5g}$ ,  $-SO_2Aryl$ , or a five, six or seven membered heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or  $SO_2$ , or  $R^3$  and  $R^4$  together with the carbons to which they are attached form an annelated five, six or seven membered carbocycle or heterocycle which may contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or  $SO_2$ ;

$R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$ ,  $R^{5e}$ ,  $R^{5f}$ ,  $R^{5g}$ ,  $R^{5h}$  and  $R^{5i}$  are independently alkyl;

$R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ , and  $R^{6d}$  are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or  $R^6$  and  $R^{6a}$  together with the nitrogen to which they are attached form an annelated five, six or seven membered heterocycle

|                 |                        |      |                      |
|-----------------|------------------------|------|----------------------|
| CH <sub>2</sub> | 4-iPr                  | H    | 4-SO <sub>2</sub> Me |
| CH <sub>2</sub> | 4,5-OCH <sub>2</sub> O | H    | 4-Et                 |
| CH <sub>2</sub> | 5-Me                   | H    | 4-Et                 |
| CH <sub>2</sub> | 5-Me                   | 6-Me | 4-OMe                |
| CH <sub>2</sub> | 6-Me                   | H    | 4-Et                 |

14. The compound as defined in Claim 1 having the structure



5

15. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

10 16. A pharmaceutical combination comprising an SGLT2 inhibitor compound as defined in Claim 1 and an antidiabetic agent other than an SGLT2 inhibitor, an agent for treating the complications of diabetes, an anti-obesity agent, an antihypertensive agent, an  
15 antiplatelet agent, an antiatherosclerotic agent, and/or a lipid-lowering agent.

17. The pharmaceutical combination as defined in Claim 16 comprising said SGLT2 inhibitor compound and an  
20 antidiabetic agent.

18. The combination as defined in Claim 17 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of a biguanide,