

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-058246- -00006-0000

Fecha: 2009-02-13 16:00:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "DERIVADOS DE TRIAZOL COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-
HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA-1".-Clase C07D 401/04.-
Expediente número 05-058.246.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Noviembre de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su concepto técnico **No. 3260** bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio, Reivindicaciones relativas a uso y Unidad de Invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En primera instancia el señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio señalando que el lenguaje técnico empleado es muy amplio y no permite una interpretación inequívoca del contenido de las reivindicaciones.

Adicionalmente, el señor Examinador indica que la definición de R₆ contempla gran número de posibilidades que amplían de manera inaceptable el alcance de la materia definida.

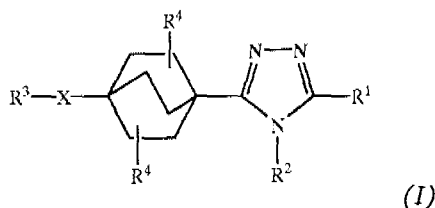
Sobre este particular me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio presentado de manera tal que este considere únicamente los compuestos específicamente revelados dentro de las páginas 39 a 72 de la descripción de la solicitud en estudio.

Dichas modificaciones no constituyen de ninguna forma una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada toda vez que se están restringiendo significativamente las posibles equivalencias de cada uno de los sustituyentes sobre la fórmula (I).

De esta forma el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **15** reivindicaciones que hacen referencia a las realizaciones preferidas de la invención, tal como se reseña a continuación.

- Reivindicación 1. Tal como se mencionó anteriormente, con el fin de delimitar claramente el objeto de la invención, se han restringido las equivalencias de todos los sustituyentes de la fórmula (I), acorde con las realizaciones preferidas de la invención, estando por lo tanto todos los compuestos reclamados completamente sustentados en la descripción de la solicitud en estudio. Además, esta modificación ha excluido totalmente la posibilidad de tener sustituyentes que lleguen ser más complejos o más importantes que la estructura central común definida por la fórmula (I). Así, la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

"Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que cada n es independientemente 0, 1, ó 2;

X es un enlace sencillo,

R^1 se selecciona del grupo que consiste de arilcarbonilo, $(CH_2)_n$ -arilo, y $(CH_2)_n$ -heteroarilo; en el cual arilo es fenilo o naftilo y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, benzofuranilo, tienilo; y donde dicho arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 ;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , y ciclopropilo;

R^4 es hidrógeno;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} , $(CH_2)_n$ -arilo, y $(CH_2)_n$ -heteroarilo; en el cual arilo es fenilo o naftilo, heteroarilo es tiazolilo o oxadiazolilo, y donde dicho arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 ; y donde dicho alquilo está no sustituido o sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de R^8 ;

R^5 y R^8 son independientemente seleccionados del grupo constituido por, formilo, alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, halógeno, hidroxí, CF_3 , trifluorometoxi, alcoxi C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-3} .

- Reivindicación 2. Se han modificado los significados de los sustituyentes aquí referenciados acorde con las restricciones realizadas sobre la reivindicación 1.
- Reivindicación 3. Como consecuencia de la modificación realizada sobre la reivindicación 1, esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicaciones 4 y 5 (nuevas reivindicaciones 3 y 4). Se han ajustado estas reivindicaciones a las restricciones realizadas sobre los posibles significados de los sustituyentes de la fórmula (I), eliminando aquellas equivalencias que ya no se encuentran incluidas en dicha reivindicación 1.
- Reivindicación 6. Dadas las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 7 (nueva reivindicación 5). Se ha modificado esta reivindicación acorde con las restricciones realizadas en la reivindicación 1.
- Reivindicaciones 8 a 13. Me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar** estas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 14 (nueva reivindicación 6). Los posibles sustituyentes sobre la fórmula (I) considerados en esta reivindicación han sido modificados acorde con la restricción realizada en la reivindicación 1.
- Reivindicación 15. Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicaciones 16 y 17 (nuevas reivindicaciones 7 y 8). El contenido de estas reivindicaciones ha sido ajustado a lo reclamado en la reivindicación 1 modificada.
- Reivindicación 18. Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 19 (nueva reivindicación 9). Se ha modificado esta reivindicación de acuerdo con las restricciones realizadas en la reivindicación 1.
- Reivindicaciones 20 a 25 (nuevas reivindicaciones 10 a 15). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Reivindicación 26. Acatando las objeciones presentadas por el Señor Examinador con respecto a esta reivindicación, es deseo del solicitante **eliminar** esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

Me permito resaltar que las modificaciones reseñadas anteriormente hacen que el capítulo reivindicatorio sea completamente claro y conciso al reclamar los derivados de triazol objeto de la invención, cumpliendo por lo tanto con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS**

Por otra parte, el Señor Examinador señala que la reivindicación 26 (incorrectamente referenciada como reivindicación 28 en el mencionado concepto técnico) se refiere al uso de los compuestos de la invención lo cual no es considerado como materia patentable de acuerdo con la Legislación Andina.

Sobre este particular me permito manifestar que, tal como se expuso en el numeral anterior de este mismo escrito, acatando esta objeción, dicha reivindicación **26** ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado no hace referencia de ninguna forma a usos o segundos usos, cumpliendo a cabalidad con los lineamientos establecidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

5. **UNIDAD DE INVENCION**

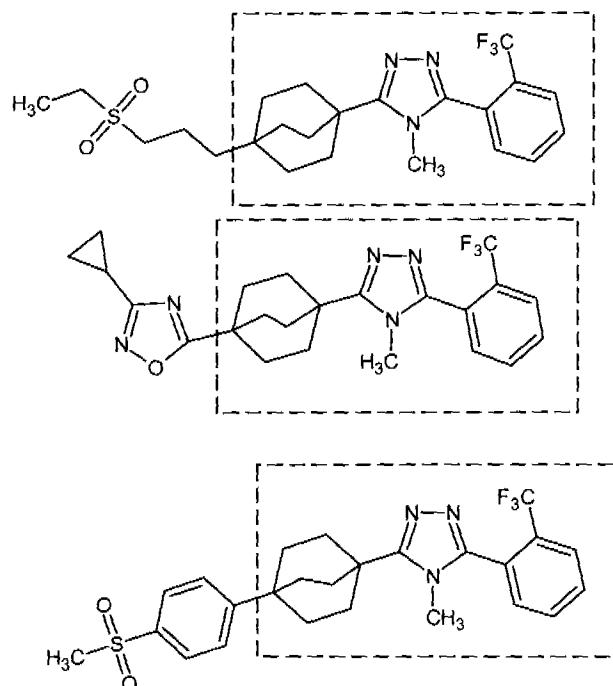
Finalmente, el señor Examinador afirma que *"en atención a las características químicas y funcionales de los compuestos reivindicados esta dependencia considera que existe una serie de compuestos inventivos que no pueden cobijarse al amparo de la fórmula (I)"*, resaltando, además, que dentro de lo reclamado en el capítulo reivindicatorio existen al menos dos grupos de invenciones que no guardan una relación estructural entre sí y por lo tanto la solicitud en estudio carecería de unidad de invención.

Así mismo, el Señor Examinador señala que los posibles significados de los sustituyentes X, R⁶, y que muchas de las equivalencias de otros sustituyentes sobre la fórmula general (I), aportarían un núcleo estructural más complejo que dicha fórmula general.

Sobre este particular me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio han restringido de manera significativa las posibles equivalencias de los sustituyentes sobre la fórmula (I) de forma tal que todos los compuestos cobijados por el alcance de esta reivindicación tienen el mismo núcleo estructural común y una comprobada actividad como inhibidores selectivos de 11 β -HSD1.



Como consecuencia de dicha modificación no existen sustituyentes que puedan aportar una unidad estructural más compleja o más importante que la señalada en dicha fórmula general (I), tal como se observa en la figura siguiente.



De la figura anterior es evidente que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, todos los ejemplos revelados en la presente solicitud tienen un núcleo estructural común (resaltado en línea punteada en la figura), el cual se compone de un anillo de triazol unido en su posición 3 a un biciclo[2.2.2]oct-1-ilo, y en la posición 5 a un anillo aromático (el cual puede estar fusionado con otro anillo). Me permito resaltar que dicha unidad estructural común presente en todos los compuestos ahora reclamados constituye alrededor del 70% del peso molecular de dichos compuestos, siendo por lo tanto una sección importante de la estructura del compuesto.

Por otro lado, el Señor Examinador señala que los compuestos específicos reclamados en la anterior reivindicación 20 (nueva reivindicación 10) constituyen dos grupos de invención, porque, de acuerdo con su análisis, los sustituyentes sobre el biciclo[2.2.2]oct-1-ilo no serían intercambiables.

En relación a lo anterior me permito señalar que si bien dentro de los compuestos preferidos de la invención el biciclo[2.2.2]oct-1-ilo puede estar unido tanto a una cadena alifática como a un grupo aromático o heteroaromático, el solicitante ha comprobado que esta variación en los sustituyentes sobre este ciclo no tiene influencia significativa en la actividad biológica de los compuestos.

Esta comprobada actividad de inhibición de todos los compuestos de la invención implica que si bien las diferencias estructurales entre dichos compuestos no están reportadas en la técnica como "equivalentes bioisostéricos", estas si se comportan como tal toda vez que es la estructura central común la que tiene mayor relevancia en la actividad biológica de los compuestos.

En vista de todo lo anteriormente expuesto, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado hace referencia a una sola unidad de invención, toda vez que todos los compuestos allí reclamados comprenden un núcleo estructural común y comparten la misma actividad biológica.

De esta forma, la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 25 de la Decisión 486.

Para finalizar me permito señalar que un indicativo acerca de la patentabilidad de la solicitud en estudio lo constituye el hecho de que a la correspondiente solicitud le ha sido concedido el beneficio de patente en Estados Unidos y Europa como US6849636B2 y EP 1581515B1.

6. **CONCLUSIÓN**

Por último me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea completamente claro y conciso al reclamar los derivados de triazol objeto de la invención, toda vez que se ha limitado dicha reclamación únicamente a los ejemplos específicos consignado en la descripción de la solicitud en estudio.

Por otro lado, dicho capítulo reivindicatorio modificado no considera de ninguna manera usos o segundos usos.

Finalmente, tal como se discutió en este escrito, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que dicho capítulo este claramente cobijado por un solo concepto inventivo, y por lo tanto se constituya en una sola unidad de invención.

7. Anexo me permito presentar:

Copia de las páginas 74 a 78 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **15** reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

11 FEB 2009

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comparecieron

Alicia Lloreda Ricaurte

Quien(es) comparecieron: la(s) C.C.

Y declaró(n) que la(s) firma(s), selo(s) y rúbrica(s)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Alicia Lloreda Ricaurte

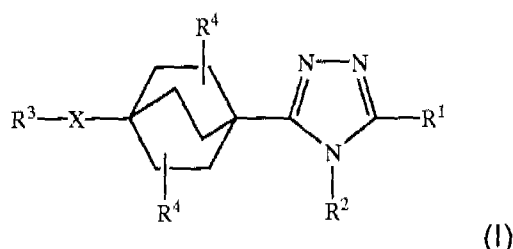
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que cada n es independientemente 0,1, ó 2;

X es un enlace sencillo,

R^1 se selecciona del grupo que consiste de arilcarbonilo, $(CH_2)_n$ -arilo, y $(CH_2)_n$ -heteroarilo; en el cual arilo es fenilo o naftilo y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, benzofuranilo, tienilo; y donde dicho arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 ;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , y ciclopropilo;

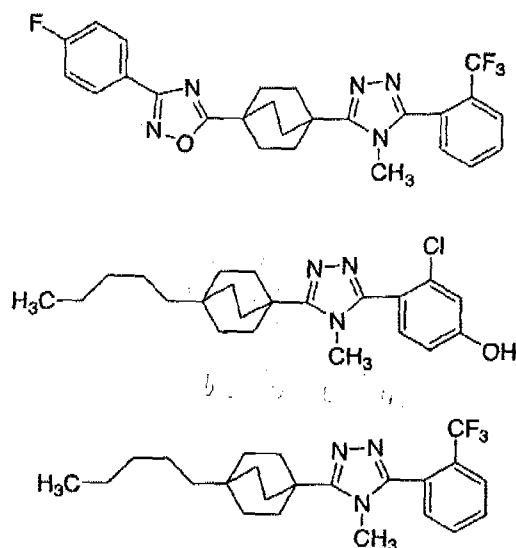
R^4 es hidrógeno;

R^3 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} , $(CH_2)_n$ -arilo, y $(CH_2)_n$ -heteroarilo; en el cual arilo es fenilo o naftilo, heteroarilo es tiazolilo o oxadiazolilo, y donde dicho arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 ; y donde dicho alquilo está no sustituido o sustituido con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de R^8 ;

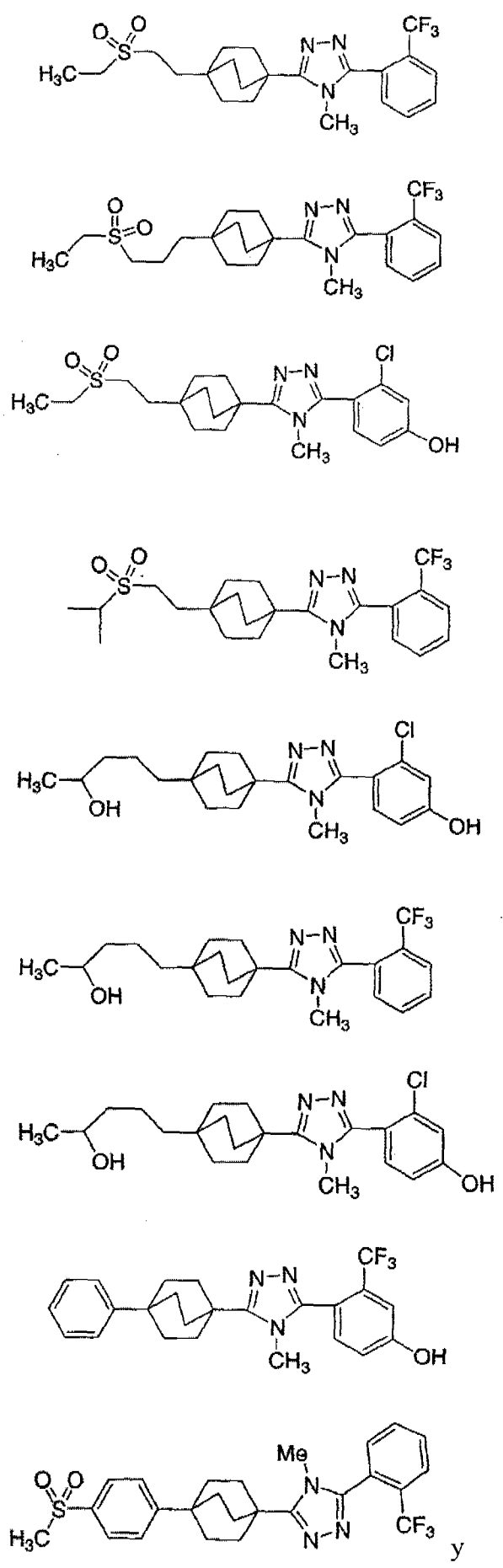
R^5 y R^8 son independientemente seleccionados del grupo constituido por, formilo, alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, halógeno, hidroxilo, CF_3 , trifluorometoxi, alcoxi C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-3} .

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es fenilo o naftilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 .

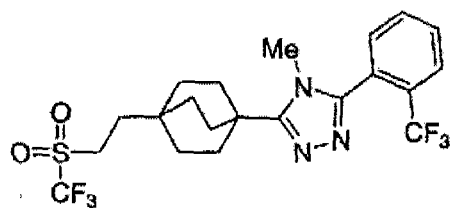
3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^2 es metilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^8 .
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R^2 es metilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 .
7. El compuesto de reivindicación 6 en el que R^2 es metilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 es oxadiazolilo, no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 .
9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R^2 es metilo.
10. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



750
150

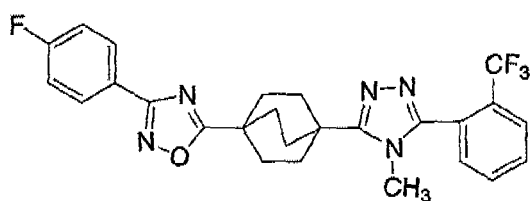


131
151



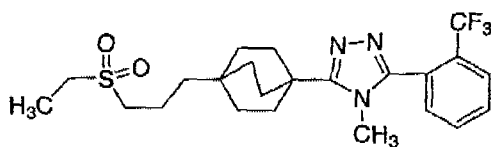
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 10 el cual es



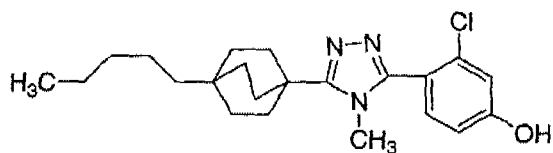
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 10 el cual es



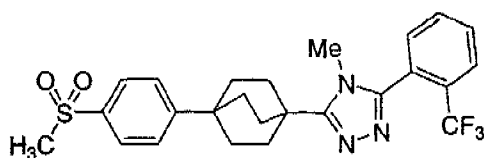
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 10 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de 10 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

153
153

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

Radicación No. 05-58246

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₄₁₉₆ // A 61 P ³/₁₀

Concepto Técnico No. 1143

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 31 a 104
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 105 a 114
Folios: 148 a 152 Memorial de 13/02/2009
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/US2003/040128
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 16/12/2003
Publicación. Internacional: WO04/058730
Fecha Pub. Internacional: 15/07/2004
Fecha Inicio Fase Nacional: 20/07/2005
Fecha Sol. Nacional: 15/06/2005
- 1.4. Prioridad: US60/435,074 de 20/12/2002
US60/458,592 de 28/03/2003
US60/503,410 de 16/09/2003
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 141 a 152 Memorial de 13/02/2009

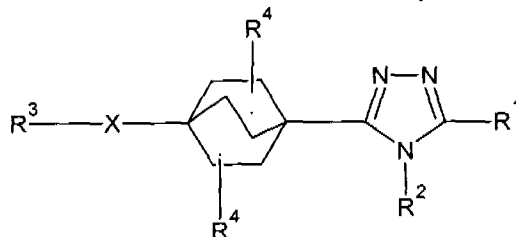
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

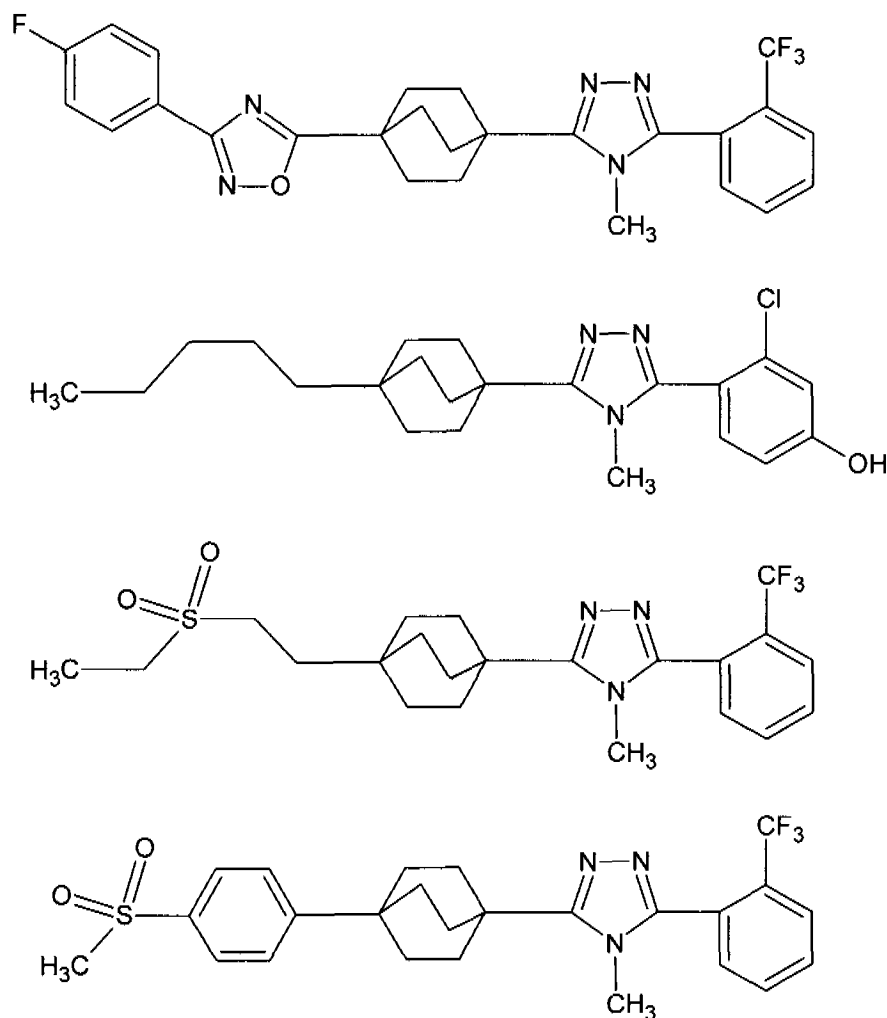
***Derivados de triazol como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide
deshidrogenasa 1***

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 14: Se reivindica un compuesto de fórmula estructural (I):



Las modalidades más representativas de la invención son:



Reivindicación 15: Se reivindica una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Sustento Descriptivo

Los derivados de triazol de fórmula estructural (I) son inhibidores selectivos de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y existe la necesidad continua de generar nuevos procedimientos para tratar la diabetes y afecciones relacionadas tales como el síndrome metabólico, dado que los que se encuentran en el estado de la técnica actúan mediante estimulación a las células β pancreáticas y pueden dar como resultado niveles peligrosamente bajos de glucosa plasmática y aumento en el nivel de resistencia a la insulina. Otros tratamientos son los que utilizan biguanidinas pero presentan desventajas asociadas a efectos adversos por acidosis láctica, náusea y diarrea.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/4196**
A 61 P³/10 de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Esta Dependencia encuentra que la definición de materia incorporada en las cláusulas 1 a 15 de los folios 148 a 152 corresponde a la de un producto cabalmente caracterizado por la configuración estructural de la fórmula (I). Por consiguiente el objeto de la solicitud cumple las disposiciones contempladas en el artículo 30 de la Decisión 486 sobre definición clara, concisa e inequívoca de la materia patentable.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal d))

La materia reivindicada en las cláusulas 1 a 15 de los folios 148 a 152 no agrega ninguno de los objetos exceptuados de patentabilidad que señala el artículo 20 de la Decisión 486.

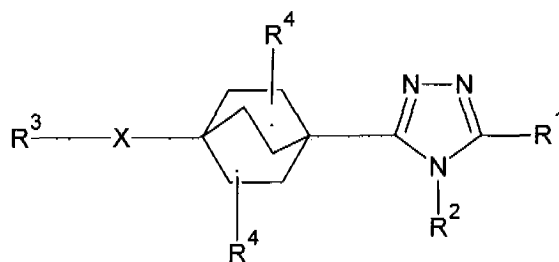
5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 20/12/2002 se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta. Y una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud, por ende, se considera que la materia objeto de estudio cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

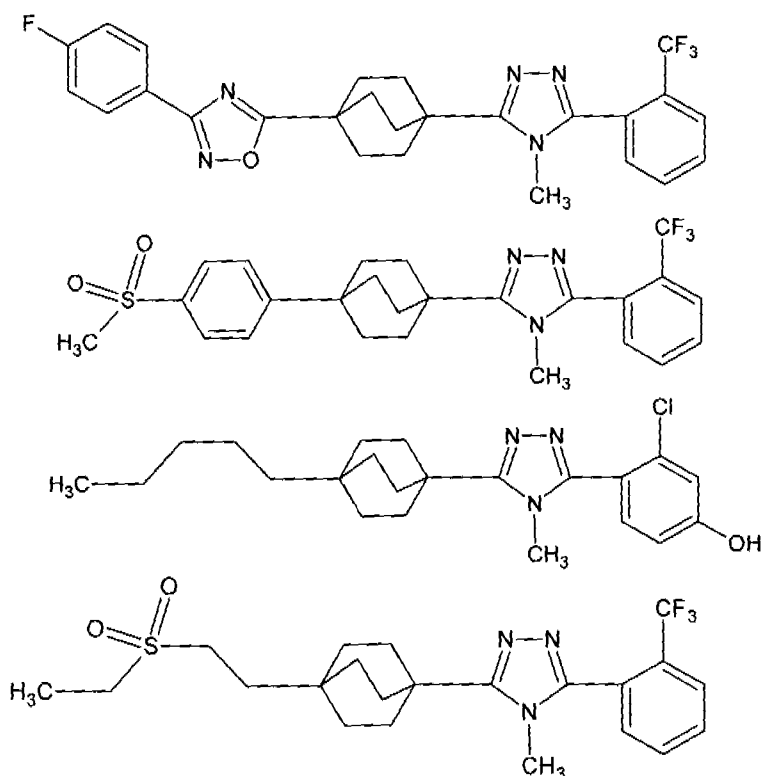
6.1. Novedad (artículo 16 D. 486)

En las cláusulas 1 a 15 de los folios 148 a 152 se reivindican compuestos derivados del núcleo biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazoles de la fórmula (I) sustituidos por grupos heterocíclicil en la posición 3 del anillo bicíclico y grupos arilo en la posición 3 del anillo de triazina.



Fórmula (I)

Dentro de las especies químicas más representativas de la invención se encuentran los compuestos:



Y de acuerdo con la determinación del estado de la técnica no se encontró documento alguno que evidenciara la existencia de la invención, por consiguiente, la materia reivindicada es novedosa de acuerdo con lo estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

De acuerdo con el contenido y alcance de las cláusulas 1 a 15 presentes en los folios 148 a 152 se reivindican derivados del núcleo biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazoles de la fórmula (I). En atención a ello fue posible concluir que no existe en el estado de la técnica ningún documento que afecte la altura inventiva de la materia reivindicada, dado que no se deriva de manera evidente a partir de ninguno de los antecedentes técnicos relacionados y tampoco resulta obvio para un conocedor de la materia, por consiguiente, el objeto reivindicado cumple con lo estipulado en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6.3 Aplicación industrial (artículo 19 D. 486)

Se considera que los compuestos derivados del núcleo biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazoles de la fórmula (I), objeto de la solicitud, poseen aplicación industrial ya que pueden producirse a escala industrial y presentan aplicabilidad dentro del sector farmacéutico.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 15 (folios: 148 a 152).

Bogotá, D.C., 08/04/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 1143	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---