

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 07 040 337
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 523
 Oficio
 Folios 014

04103

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II



No. Solicitud Internacional

PCT/EP2005/010372

Fecha de Presentación Internacional

13/Abril/2006

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 68 a 164	23/Abril/2007
Reivindicaciones:	Folios 165 a 176	23/ Abril/2007
	Folios 212 a 224	04/Febrero/2011
	Folios 246 a 255	16/Agosto/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 209 a 224	04/Febrero/2011
	Folios 231 a 275	16/Agosto/2011
Prioridad:	EP 04 104856.2	04/Octubre/2004

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque: Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

1. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "ALQUIL PIRIDINAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA PARA LA DIABETES"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos con actividad inhibitoria de la enzima 11-b-HSD1.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un Expediente 07 040 337 3er Art 45

compuesto de la fórmula (I) derivado de piridina y la composición que lo contiene.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/551, A61P035/000, C07D 487/004.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En las Reivindicaciones 11 y 12 los compuestos, amidas del ácido sulfónico y las acetamidas, no están comprendidas en las markush, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio, solo se encuentran comprendidos en la fórmula(I) folio 246, los compuestos derivados, bencenosulfonamidas.

2. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: 2004/10/04 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Presentación internacional
D2	CO2006059282	Inhibidores heterociclii amino de 11-betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.	Diciembre 6 de 2004

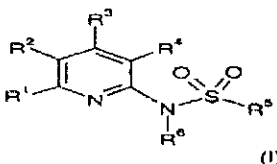
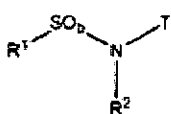
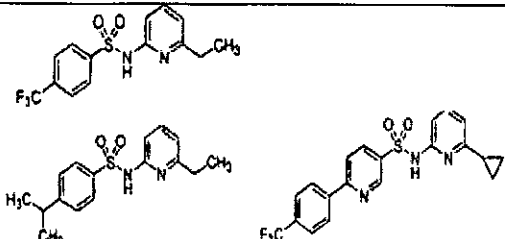
D2 divulga compuestos Inhibidores heterociclii amino de 11-betahidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, proceso para su obtención y la composición que lo contiene, útiles para tratar enfermedades relacionadas síndromes metabólicos, diabetes, obesidad, hiperglicemia, hiperlipidemia, entre otras.

3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula (I), con sus sustituyentes de acuerdo al folio (246).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
 (I)	
R1: alquilo C1-8, excepto metilo, cicloalquilo C3-8 R2: H R3:H R4:H R5: fenilo sustituido por trifluorometilo R6:H	 Compuestos N° 71, 76, 294

D2 ya divulgaba compuestos reclamados con la fórmula (I), (folios 281-283, pg 63-64,93) como es señalado en el cuadro comparativo anterior, por lo tanto dicho compuestos no son nuevos.

Las reivindicaciones dependientes 2-14 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

4. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	CO2006059282	1-14	Novedad

5. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

El solicitante en su respuesta manifiesta que tuvo en cuenta las objeciones sobre claridad y concesión hechas por esta oficina, en el oficio N° 08304 y al respecto argumenta lo siguiente:

"En primer lugar, el señor Examinador objeta la claridad de la reivindicación 1 dada la presencia del termino "cicloalquilo", y por lo tanto sugiere corregir el termino para la mejor comprensión de la función que se está reclamando...En este sentido, el señor Examinador señala que las definiciones dadas para R1,R2 y R5 tienen una cantidad de opciones alta y esto originaria un cambio significativo en la estructura de la molécula y por consiguiente en la manera en que esta podría estimular el receptor... Además, se ha fijado el termino arilo enseñado en los sustituyentes de la formula Markush (1) a fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C1-C8, halógeno, alcoxi C1-C8, trifluorometoxi, nitro y trifluorometilo. Quedando de esta manera la definición del término arilo de conformidad con lo revelado en la página 6 del texto de la descripción, ajustando así los compuestos reclamados a las realizaciones preferidas de la invención...En dicha tabla se observa que tal como se señaló en mi memorial de Febrero 4 de 2011, y como se señala en las páginas 30 y 31 del capítulo descriptivo actualmente presentado, los compuestos de la invención presentan un valor de 1C50 para la inhibición de la enzima Iibeta-HSD1 humana por debajo de 1000nM...Por otra parte, de conformidad con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, el alcance de sus reivindicaciones dependientes también ha sido limitado... (ii) Finalmente, el señor Examinador indica que las reivindicaciones 5 y 7 reclaman varias funciones que presentan el mismo defecto señalado para la reivindicación 1".

Se observa que el solicitante hace restricción a la reivindicación 1 y sus dependientes, sin embargo persiste falta de concisión en el nuevo capítulo como se mencionó antes, ya que en las Reivindicaciones 11 y 12; los compuestos amidas del ácido sulfónico y las acetamidass, no están comprendidas en las markush, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio, solo se encuentran comprendidos en la fórmula(I) folio 246, los compuestos derivados, bencenosulfonamidass.

En cuanto al nivel inventivo el solicitante argumenta lo siguiente:

"el señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento WO2004076413 (D1)...A este respecto, ese Despacho reitera que varias características esenciales de la presente solicitud ya habían sido anticipadas por las definiciones dadas para los grupos U, y, w, x, Y, Ar1 y R4 de la anterioridad D1 y teniendo en cuenta que estos compuestos eran conocidos por su habilidad para tratar la obesidad y la diabetes, se puede decir que anticipaban una buena parte de los compuestos reclamados por la reivindicación 1 actualmente presentada. En consecuencia, el señor Examinador concluye que la persona versada en la materia incluiría la piridina de D1 y grupos sustituyentes como los allí presentados para llegar así al objetivo de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo que considera obvia la presente solicitud.

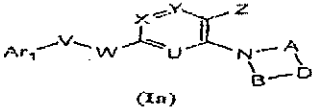
En relación con lo anterior, me permito señalar que si bien es cierto que los compuestos derivados de piridina de la presente solicitud exhiben algunas similitudes estructurales con los compuestos revelados en D1, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado, tal como se expuso en el numeral 3 de este mismo memorial, los derivados de piridina de la presente solicitud (como se reclaman en el ya mencionado nuevo capítulo reivindicatorio) no pueden ser de ninguna manera obvios a partir de las enseñanzas del documento citado, así

Expediente 07 040 337 3er Art 45

como tampoco es obvia la manera como esta solicitud soluciona el problema técnico encontrado, en virtud de los argumentos que me permito discutir a continuación:

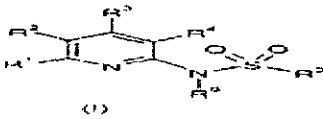
(A) Los compuestos de la presente invención no se encuentran revelados en D1.

En primer lugar, el documento D1 básicamente divulga compuestos derivados de arilo y heteroarilo que presentan la siguiente estructura química general:



Donde los posibles significados de las variables A, B, D, V, W, X, Y, Z, U y Ar1 se encuentran debidamente definidos en las páginas 20 y 21 de dicha anterioridad.

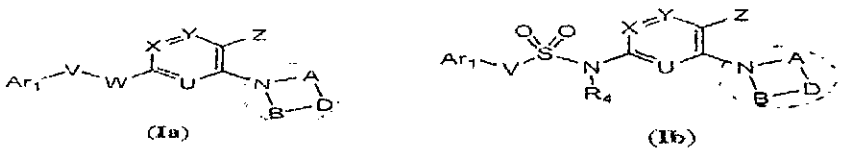
En cambio, en la presente solicitud de patente se revelan compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



Donde los posibles significados de las variables R1 a R6 están debidamente definidos en la nueva reivindicación 1. En conexión con lo anterior, me permito señalar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, como se expusieron anteriormente, ahora es más evidente que los compuestos de la presente invención no se encuentran revelados en el documento D1. Para mostrar este hecho, me permito hacer una comparación técnica entre las características estructurales esenciales de la Formula Markush (1) de la presente invención y la formula Markush (Ib) de D1 (citada por el señor Examinador en su Concepto Técnico 1086 como aquella que tiene mayor similitud estructural con los compuestos de la presente invención):

SOLICITUD	D1
(I)	(Ib)
R¹	N-ABD
Ausente (segun la nueva reivindicación 1, R ¹ no puede ser un heterociclo)	A y B son alquileno C ₁ -C ₃ D es O, S, S(O), CR ₂ R ₃ o NR ₂
es hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈ , cicloalquiloC ₃ -C ₈ , hidroxialquiloC ₁ -C ₈ , alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , arilo, aminocarbonilalquiloC ₁ -C ₈ , cicloalquiloC ₃ -C ₈ alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , arilalquiloC ₁ -C ₈ alcoxiC ₁ -C ₈ o haloalcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈	Ausente
R²	Z
es hidrógeno	H
Ausente	Alquilo C ₁ -C ₆
es cicloalquiloC ₃ -C ₈ , alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₁ -C ₈ , alcoxiC ₁ -C ₈ alquiloC ₃ -C ₈ , piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, arilalquiloC ₁ -C ₈ o ariloxi	Ausente
R³	Y
es hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈	es CR ₆ , en donde R ₆ es Hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈
R⁴	X
es hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₈ o halógeno	es CR ₅ , en donde R ₅ es Hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₈ o halógeno
R⁵	W-V-Ar1
es fenilo, nafilo o piperidilo opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC ₁ -C ₈ , halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi y arilo	W es S(O) ₂ NR ₄ V es alquileno C ₁ -C ₃ , heteroalquileno o esta ausente; y Ar1 es Arilo o heteroarilo sustituido
R⁶	R4
es hidrógeno o alquiloC ₁ -C ₈	es hidrógeno o alquiloC ₁ -C ₈
Anillo central de piridina Ausente	U es N CR1

De la tabla comparativa anterior, es absolutamente claro que existen diferencias estructurales entre los compuestos divulgados en el documento D1 y aquellos revelados en la solicitud de patente en cuestión...



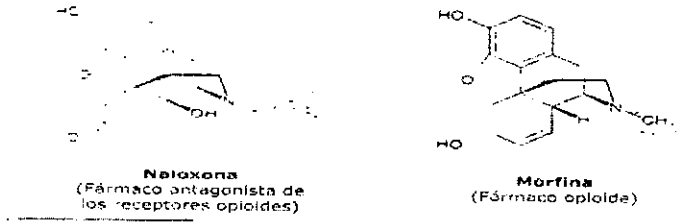
En cambio, como se desprende en la tabla anterior y del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, los compuestos de formula (1) de la presente solicitud no pueden tener dicho grupo heterocíclico en esa misma posición, toda vez que en esta posición del grupo piridinilo central se encuentra el sustituyente R', el cual no puede ser un grupo heterocíclico de acuerdo con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, como se expusieron anteriormente.

“(B) LOS COMPUESTOS DE LA SOLICITUD EN TRAMITE NO PUEDEN DERIVARSE DE FORMA OBVIA DE LOS COMPUESTOS REVELADOS EN D1 TODA VEZ QUE LOS COMPUESTOS DE D1 Y LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE SOLICITUD TIENEN UNA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DIFERENTE.

A este respecto, como se mencionó antes, el señor Examinador afirma que “teniendo en cuenta que D1 anticipaba una definición para varias variables de la formula 1 (en D1) que se solapan...Respecto a los señalamientos anteriores, en primer lugar me permito señalar que como se demostró antes, aunque los compuestos de ambos documentos comparten algunas características técnicas estructurales, ninguno de los compuestos de la solicitud en trámite se encuentra divulgado en D1...En este sentido, la persona versada en la materia reconocerá que la actividad biológica de los compuestos de la presente solicitud, así como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, es inhibir selectivamente la enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11beta-HSD1) frente a la enzima 11beta-HSD2, lo que le permite a dichos compuestos disminuir los niveles de glucosa y normalizar los parámetros lipídicos en pacientes diabéticos tipo 2, modulando la concentración local de cortisol glucocorticoide activo en los tejidos objetivo (hígado, tejido adiposo) pero sin producir un aumento indeseado en la presión sanguínea, el cual es un típico efecto secundario de la inhibición de la enzima 11beta-HSD2 (ver páginas 3, 4, 30, 31 y 32 de la presente solicitud). En cambio, la actividad biológica de los compuestos del documento D1 es ser agonistas o agonistas inversos de los receptores RUP3 de las células beta del páncreas...Además, D1 enseña que los compuestos revelados en ese documento también actúan como agonistas o agonistas inversos de los receptores RUP3 que se encuentran en el hipotálamo...Por lo tanto, dado que D1 no menciona ni da algún indicio a la persona versada en la materia que modificando la estructura química de los compuestos revelados en ese documento se logren obtener compuestos como los de la presente invención, que pueden modular el metabolismo de la glucosa a través de la inhibición selectiva de la enzima 11beta-HSD1 sin inhibir la enzima 11beta-HSD2, evitando así un aumento indeseado en la presión sanguínea, se concluye que los compuestos objeto de la presente solicitud no son anticipados por las enseñanzas de D1 y por lo tanto son inventivos.

(C) LA PERSONA VERSADA EN LA MATERIA NO PODRÍA TENER CERTEZA QUE AL MODIFICAR LOS SUSTITUYENTES DE LOS COMPUESTOS DE D1 EL EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS COMPUESTOS SE MANTENDRÍA.

A este respecto, como se mencionó antes, ese Despacho reitera que varias características esenciales de la presente solicitud ya habían sido anticipadas por las definiciones dadas para los grupos U, y, w, x, Y, Ar1 y R4 de la anterioridad D1. Y teniendo en cuenta que estos compuestos eran conocidos por su habilidad para tratar la obesidad y la diabetes, se puede decir que anticipaban una buena parte de los compuestos reclamados por la reivindicación 1 actualmente presentada...Este hecho es claro para la persona versada en la materia, tal como por ejemplo se señala en la farmacia Remington, ...De esta forma, remplazar sobre un anillo central unos sustituyentes por otros no necesariamente mantienen la actividad biológica ni el efecto terapéutico del compuesto resultante, lo que implica que la persona versada en la materia aún conociendo los reemplazos más comunes de sustituyentes no podría tener certeza de que al modificar una molécula de esta forma tendría un compuesto con la misma actividad biológica o el mismo efecto terapéutico que el compuesto original. Tan es así, que reemplazos isostéricos pueden proporcionar compuestos con actividad antagonista del compuesto original... Un ejemplo de esto lo constituye la naloxona, un fármaco antagonista de los receptores opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos. Tal como se aprecia en la figura, la diferencia estructural entre la naloxona y la morfina (un conocido fármaco opioide) es únicamente el remplazo del grupo metilo por un Propileno.



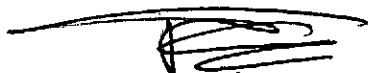
Es entonces evidente que un reemplazo de un sustituyente por otro sobre un anillo central, por pequeña que fuere la diferencia entre los sustituyentes, puede cambiar la actividad biológica y el efecto terapéutico... En conexión con lo anterior, para obtener los compuestos ahora reivindicados a partir de las enseñanzas de D1
Expediente 07 040 337 3er Art 45

el primer paso sería cambiar el sustituyente heterocíclico que contiene nitrógeno (N-ABD) por los sustituyentes representados porque son hidrógeno, alquiloCrCe, cicloalquiloC3-C8, hidroxialquiloC1-C8, alcoxiC1-C5alquiloC1-C8, anilo, aminocarbonilalquiloC1-C8, cicloalquilC3-C3alcoxiCrCgalquiloCi- C8, arilalquiloC1-C8alquiloC1-C8 o haloalcoxiC1-C8alquiloC1-C8. Cabe resaltar que ninguno de los sustituyentes representados por R1 es un heterociclo. En consecuencia, es claro que la persona versada en la materia, partiendo de D1 y de sus conocimientos generales no podría tener seguridad de que este cambio drástico no afectaría significativamente la actividad de los compuestos resultantes... Por lo tanto, la conclusión a la que llega el señor Examinador en el referenciado Concepto Técnico donde asegura que la persona versada en la materia incluiría la piridina de D1 y los grupos sustituyentes como los allí presentados para llegar así al objetivo de la reivindicación 1 de la solicitud no es correcta porque D1 ...y para este caso en particular, la persona versada en la materia no podría haber asegurado o predicho el cambio drástico de la actividad biológica de los compuestos manteniendo el efecto terapéutico de modular el metabolismo de la glucosa.

A los anteriores argumentos esta oficina responde que, de acuerdo con el solicitante, D1 no revela el compuesto de fórmula (I) reivindicado, teniendo en cuenta que la afectación hecha con este documento, fue por Nivel Inventivo y no por Novedad; sin embargo con el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, se encuentra que aún hay en la reivindicación 1, compuestos ya conocidos en el estado de la técnica (D2), por lo tanto el solicitante debe mostrar y sustentar, cuales son los compuestos nuevos e inventivos de la presente solicitud; además, cabe mencionar que en la presente descripción solo se realizaron ensayos con dos compuestos 105 y 186 (folio 98, pg 31), lo cual no permite extender esta actividad a la cantidad de compuestos reivindicados, con la variabilidad presentada entre ellos.

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 (60) 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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

19 MAR. 2012

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo *OK*
Aprobado por: José Luis Salazar López