

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84600

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-158009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de julio de 2014, con el N° 14-158009-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Connexios Life Science PVT LTD, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO Y LOS USOS DE LOS MISMOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IN2012/000842 del 21 de diciembre de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 702 del 11 de agosto de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 5166, notificado por fijación en lista el 19 de mayo de 2015, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14-158009-00007-0000 del 06 de octubre de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 21 que remplace(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Que de acuerdo con la modificación presentada por la solicitante, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO COMO INHIBIDORES DE 11 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA”

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 21, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de aza adamantano, que tienen la capacidad para inhibir la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84600

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-158009

tipo 1 (11 β -HSD-1) y por tanto adecuados contra condiciones tales como diabetes mellitus tipo 2 no dependiente a la insulina (NIDDM), resistencia a la insulina, obesidad, alteración de la glucosa en ayunas, disminución de tolerancia a la glucosa, trastornos de lípidos tales como dislipidemia, hipertensión y así como otros trastornos y condiciones.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los contienen.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de diciembre de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	WO2009106817	"Compound"	03/Septiembre/2009
D2	WO2008134221	"Pharmaceutical use of substituted amides"	06/Noviembre/2008

El documento D1 ¹ divulga (resumen, ensayos y reivindicación 44) compuestos de fórmula R₁-CO-X-Y-Z-R₂ que presentan actividad inhibitoria de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD-1) tipo 1.

El documento D2 ² divulga (resumen) el uso de amidas sustituidas para la modulación de la actividad de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *"Un compuesto de Fórmula (I)"* en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pág. 7 del radicado No. 14-158009-00007-0000).

1URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009106817&KC=&locale=en_EP&FT=E)

CC=WO&NR=2009106817&KC=&locale=en_EP&FT=E

2URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008134221&KC=&locale=en_EP&FT=E)

CC=WO&NR=2008134221&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

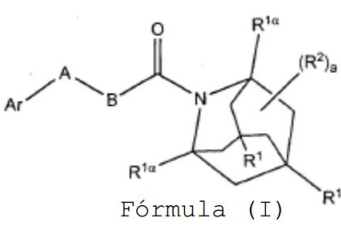
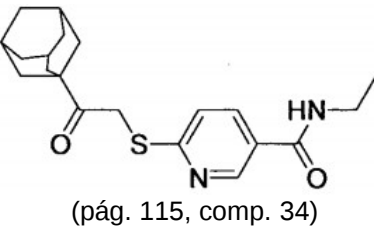
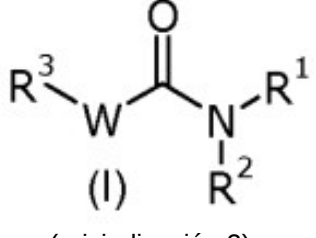
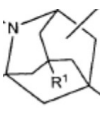
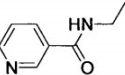
RESOLUCIÓN No:84600

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-158009

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2, que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
 Fórmula (I)	 (pág. 115, comp. 34)	 (I) (reivindicación 2)
	No menciona el Nitrógeno en el anillo sino: 	Sugiere el anillo: 
B es un grupo de fórmula – (CRcRd)n- donde Rc y Rd son H	-CH2-	W es -Y-(CR7R8)n, R7 y R8 son H
A es -S-	-S-	Y es -S-
Ar es un grupo opcionalmente sustituido C1-C18 heteroarilo		R3 es heteroarilo
R1, R1a y R2 son H	H	H

Como se mencionó anteriormente, los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan compuestos que presentan actividad inhibitoria de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) tipo 1.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en un átomo de nitrógeno como parte del anillo central azatriciclo.

Sin embargo, estas diferencias señaladas no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

No existe una comparación que sustente la mejoría técnica de los compuestos de la presente invención frente a los que se conocen en el estado del arte. Cabe recordar que los compuestos revelados en D1 ya divulgaban actividad inhibitoria de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) tipo 1, tal como lo realiza la presente invención. Se resalta además que los compuestos del documento D1 muestran inhibición 11β-HSD-1 por encima

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84600

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-158009

del 60% (compuestos clasificados como “a”), como lo es, entre otros, el compuesto 34, página 115 de D1. Es decir que tales modificaciones en los heterátomos de anillos de compuestos conocidos por su actividad o mecanismo de acción, son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus anillos sustituyentes o principales como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ³, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en adicionar un nitrógeno en el anillo principal, pero que, como se mencionó anteriormente, al no existir una comparación entre las dos invenciones se consideran variaciones estructurales de rutina y no se cumple el requisito de nivel inventivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar derivados de aza adamantano, que tienen la capacidad para inhibir la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1), alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D2 ya realizaba sugerencias para llegar a los compuestos de la presente invención. Particularmente enseña compuestos de amidas sustituidas para la modulación de la actividad de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1), tal como se realiza en la presente invención, en donde se encuentra un heteroátomo de nitrógeno como parte de los anillos tricíclicos allí propuestos (ver reivindicación 2). Además, nótese que en la tabla 1 de dicho documento D2, se observan datos de los ensayos de inhibición 11β-HSD1, calculados en IC₅₀ de 1nM (compuestos 1-21, 1-28, 1-60, 1-73), 2 nM (compuestos 1-55, 1-64, 2-1), 3 nM (compuestos 1-59, 1-66, 2-4), 4 nM (compuestos 1-27, 1-32, 1-65, 1-82, 2-5), entre otros valores igualmente inferiores a 250 nM, tal como se presentan en la presente invención, es decir en el mismo rango de actividad.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de las anterioridades D1 y D2, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido incluir un heteroátomo de nitrógeno en el anillo principal, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 21 no mencionan características inventivas

3 **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84600

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-158009

adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 14-158009-00007-0000, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo, ya que los documentos D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud, a pesar de que tales documentos están relacionados con la presente invención. Además, señala la solicitante que los compuestos de la presente invención (que la solicitante señala como composiciones), presentan datos de eficacia que se valoraron en IC_{50} (nM) sobre la inhibición de 11 β -HSD-1, encontrando que aproximadamente 30 de los compuestos de la invención reportaron valores menores o iguales a 100 nM lo que sugiere que tales compuestos son muy eficaces en la inhibición de dicha enzima y por tanto finaliza señalando que son inventivos.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente: En primer lugar se deben observar las diferencias estructurales entre la invención y los documentos del estado del arte, para así poder analizar si tales diferencias atribuyen algún efecto técnico sorprendente o inesperado que no se tenía con los compuestos del arte previo. Así las cosas, encontramos que la diferencia sustancial entre los compuestos de D1 y los de la presente invención radica exclusivamente en la presencia de un átomo de nitrógeno en el anillo central, que no se encuentra en los compuestos de D1. Ahora bien, dicha diferencia se suple completamente cuando observamos el documento D2 que revela exactamente el mismo anillo que ahora se reclama en la presente invención, realizando una clara sugerencia para la modificación del mismo si se tiene en cuenta que tanto el documento D1 como el documento D2 son compuestos que presentan actividad inhibitoria de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 1. En este punto vale la pena señalar, que la solicitante no comparó la actividad de los compuestos por ella reclamados frente a los del estado del arte y por tanto no se puede atribuir ninguna ventaja que sea evidente sobre D1 o D2. De hecho, el segundo aspecto a revisar frente a los argumentos mencionados por la solicitante, es la actividad reportada en la presente invención sobre la inhibición 11- β -HSD1, calculada en IC_{50} (nM), versus la que se reporta en el estado del arte, en donde la solicitante menciona que los compuestos aquí reclamados mostraron valores inferiores a 100 nM (30 de ellos), pero si observamos el documento D2 podemos ver que los compuestos allí enseñados ya mostraban actividad en el mismo rango e inclusive con valores puntuales superiores a los de la presente invención. Por ejemplo, en la tabla 1 de D2, se enseñan datos en IC_{50} de 1nM (compuestos 1-21, 1-28, 1-60, 1-73), 2 nM (compuestos 1-55, 1-64, 2-1), 3 nM (compuestos 1-59, 1-66, 2-4), 4 nM (compuestos 1-27, 1-32, 1-65, 1-82, 2-5), entre otros también inferiores a 100 nM, lo que demuestra que no existe ninguna mejoría técnica o algún efecto técnico superior de los compuestos de la presente invención frente al estado del arte, sino que por el contrario, el estado del arte ya mostraba compuestos con actividad igual o superior. Es decir que no existe soporte para reconocer nivel inventivo en la presente invención.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84600

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-158009

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO COMO INHIBIDORES DE 11 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Connexios Life Science PVT LTD, advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 28 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ANDREA TOBOS MATEUS, andrea.tobos@tobos.com.co

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez