

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-158009- -5	FECHA: 2015-05-16 22:59:04
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ANDREA TOBOS MATEUS

Asunto: Radicación: 14-158009- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 5166
Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IN2012/000842				
Fecha de Presentación Internacional	21/12/2012				

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:	Radicado No 14-158009-00000-0000	22/Julio/2014
Reivindicaciones:	1 – 36 del radicado No. 14-158009-00000-0000	22/Julio/2014
Prioridad:	IN 4526/CHE/2011	22/Diciembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada

Expediente 14-158009- -5

1er Art 45

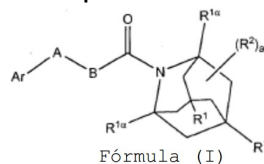
por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional, se procede a estudiar las 36 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO Y LOS USOS DE LOS MISMOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de aza adamantano, que tienen la capacidad para inhibir la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-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.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/08; A61K 31/439; A61P 3/04.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 18 – 26, que se refieren a métodos de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 27 – 35 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Título

El título de la invención es demasiado amplio y no define adecuadamente lo que se reivindica en la invención. Se sugiere eliminar la referencia al uso de los compuestos, y adicionar en el título la característica del núcleo farmacofórico principal para distinguirla adecuadamente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

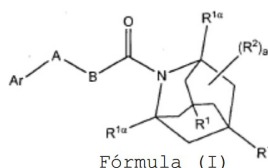
La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona lo siguiente:

- Porque NO se encuentra la definición de R^2 que se reclama en la estructura principal (I). Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.
- Porque las definiciones de R_1 y R_{1a} son demasiado amplias cuando mencionan que son seleccionados del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 ,

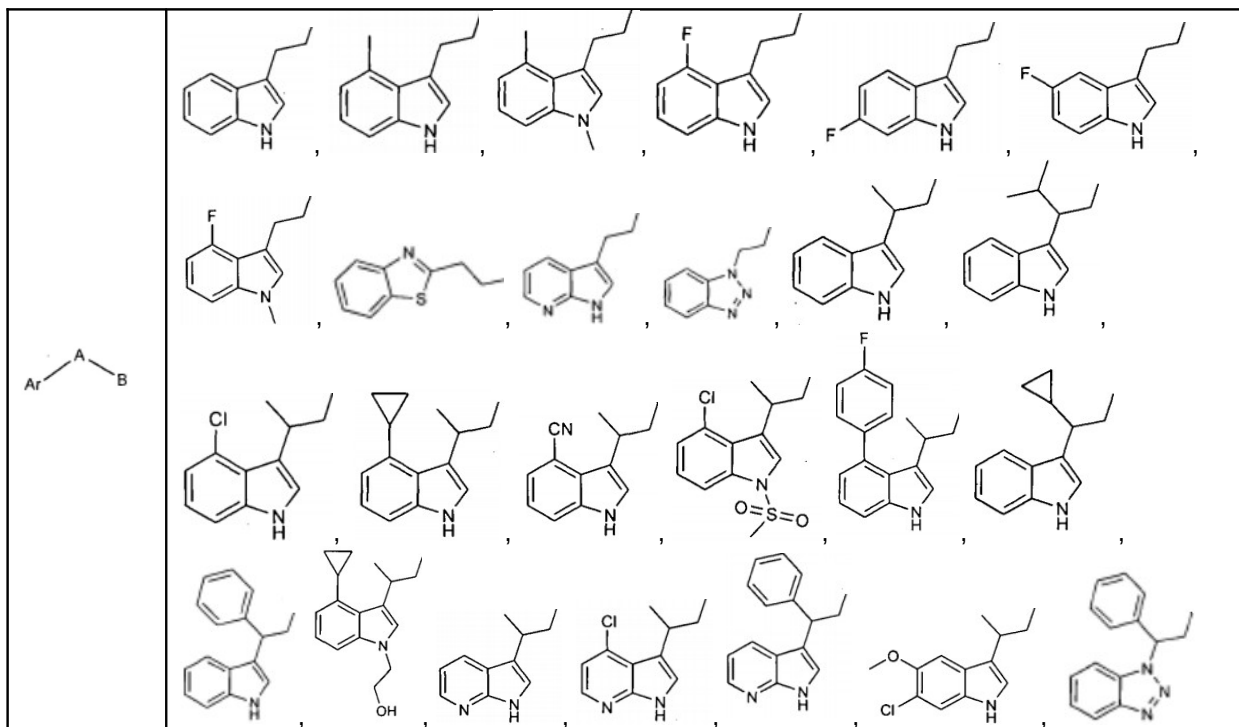
OCF₃, OCH₃, CH₂OH, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂NH₂, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heteroalquil, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquenoil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquenoil, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquenoil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquenoil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquenoil, opcionalmente sustituido C₆-5 C₁₈arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquiloamino, SR₃, SO₃H, SO₂NR₃R₄, SO₂R₃, SONR₃R₄, SOR₃, COR₃, COOH, COOR₃, CONR₃R₄, NR₃COR₄, NR₃COOR₄, NR₃SO₂R₄, NR₃CONR₃R₄, NR₃R₄; de igual manera cuando R_a, R_b, R_c y R_d son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo; SR₃, SO₃H, SO₂NR₃R₄, SO₂R₃, SONR₃R₄, SOR₃, COR₃, COOH, COOR₃, CONR₃R₄, NR₃COR₄, NR₃COOR₄, NR₃SO₂R₃, NR₃CONR₃R₄, NR₃R₄; y cuando se menciona R₆ es seleccionado del grupo que consiste en H, OR₇, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquenoil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquil, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂haloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₀heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquenoil, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂ heterocicloalquenoil, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈arilo y opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo.

- Además por las definiciones genéricas de Ar que es un grupo opcionalmente sustituido C₁-C₁₈ heteroarilo o un grupo opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. Por ejemplo cuando intervienen heteroátomos no se menciona ni el número de ellos ni el tipo. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo se encuentran en la reivindicación 16, o cuando:



R ¹ , R ² y R ^{1a} son	Uno es OH y los otros son H, o son -CH ₃ , Cl, -O-Ciclopropilo, -O-CH ₃ , -O-CH ₂ - Ciclopropilo, -CHF ₂ , -CO(OH), -CH ₂ OH, -CN,  , F.
---	---



La anterior objeción por falta de concisión aplica para la reivindicación 8, que emplea definiciones ambiguas, imprecisas y poco concretas.

La reivindicación 36, no es clara porque reclama un compuesto haciendo referencia a los ejemplos de la descripción, lo cual no es correcto porque un compuesto debe ser definido por sus elementos estructurales. Por favor eliminar.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 22 de diciembre de 2011.

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 Publicación
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 (11β-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 (11β-HSD-1).

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)

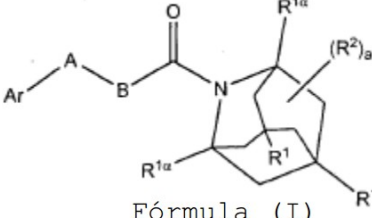
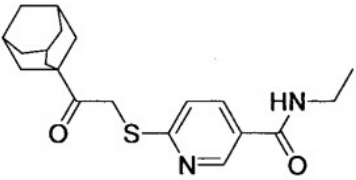
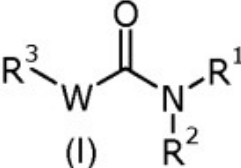
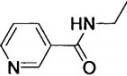
CC=WO&NR=2008134221&KC=&locale=en_EP&FT=E

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Un compuesto de Fórmula (I)” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver reivindicación 1 del radicado No. 14-158009-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
 Fórmula (I)	 (pág. 115, comp. 34)	 (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

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 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).

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 – 17 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009106817	1 – 17	Nivel Inventivo
D2	WO2008134221	1 – 17	Nivel Inventivo

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.

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 del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2015-05-19

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza