



No. 14-158009- -00007-0000

Fecha: 2015-10-06 10:40:43 Dep: 2020 DIR NUEVASOR
 Tra: 11 PATENTLIYII Eje: 378 FASLNACIONALI
 Act: 444 RESPUESTAREQUL Folios: 49

TOBOS

PROPIEDAD INTELECTUAL

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

D.V.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 320 334 0887

Fax +57 1 812 3335

<http://www.tobos.com.co>tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. 14-158009

Solicitante: Connexios Life Science PVT. LTD

Título del Invento: "Derivados de Aza Adamantano y los usos de los mismos"

TRAMITE: 11 EVENTO: 378 ACTUACION: 523

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 21 OFICIO NO. 5166

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad Connexios Life Science PVT. LTD, domiciliada en Bangalore, India; respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de plazo.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE - TITULO

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

1.2. En respuesta a esta observación se modifica el título de la invención a:

"Derivados de Aza Adamantano como inhibidores de 11β-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa"

Sin embargo, si el anterior título aún no cumple con los requisitos de concisión, la solicitante acepta limitar el título según el Examinador lo considere y que sea el título más conveniente para la presente invención.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE - REIVINDICACIONES

El Examinador hace las siguientes objeciones a las reivindicaciones, a las cuales responderé a continuación de cada observación:

1.1. Reivindicaciones 18 a 26.

1.1.1. Las reivindicaciones 18 a 26 no son patentables puesto que se refieren a métodos de tratamiento excluidos de patentabilidad por el artículo 20 literal (d) de la Decisión 486.

1.1.2. En respuesta a la observación del Examinador, se han eliminado estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

1.2. Reivindicaciones 27 a 35.

1.2.1. El Examinador establece que las reivindicaciones 27 a 35 no son patentables porque se refieren a un uso.

1.2.2. En respuesta a la observación del Examinador, se han eliminado las reivindicaciones 27, y 32 a 35 del pliego reivindicatorio. Sin embargo, se proponen unas reivindicaciones 28 a 31 (ahora reivindicaciones 18 a 21) modificadas que ahora se dirigen a la composición de la invención y no a su uso.

1.3. Reivindicaciones 1 y 8.

1.3.1. a) El Examinador advierte que la definición del radical R2 no se encuentra en las reivindicaciones.

b) El Examinador considera que las reivindicaciones 1 y 8 no son claras ni concisas en la medida que cuenta con definiciones amplias y genéricas de los sustituyentes de la formula (I) de la invención. El Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir que se encuentren sustentados en la descripción.

1.3.2. a) En atención a la ausencia de la definición del radical R2, la solicitante agradece esta observación del Examinador e incluye dentro de la reivindicación 1 al radical R2 que por un error de traducción se omitió en el texto en español presentado en Colombia. Fundamento a esta modificación se encuentra en la publicación internacional WO2013/111150 página 217 (reivindicación 1) y página 16 línea 19 del texto de la descripción presentado en Colombia.

b) En respuesta a la anterior observación, la solicitante aclara que las definiciones objetadas por el Examinador son claras y de acuerdo con lo establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones: *“El significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones. Si la palabra tiene un significado especial dado por una definición en la descripción, esta definición deberá incluirse en la reivindicación, siempre que esto sea factible.”*¹ por lo que su significado es claro de acuerdo con el área de la química.

Así mismo, el solicitante considera que los compuestos de la invención están debidamente sustentados con la suficiente información técnica para que la persona versada en la materia técnica correspondiente pueda poner en práctica la invención.

Precisamente, la misma Guía para Examen de solicitudes citada anteriormente considera que:

“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:

*- Un sólo ejemplo o un **número razonable de ejemplos**, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.**”*²

1.4. Reivindicación 36.

1.4.1. 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.

1.4.2. En respuesta a la observación del Examinador, se ha eliminado esta reivindicación.

Por lo tanto, se presenta junto con este escrito un juego de reivindicaciones modificado que consta de 21 reivindicaciones y que reemplaza a las reivindicaciones originalmente presentadas.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

2.1. El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 17 se encuentran afectadas en cuanto al requisito de Nivel Inventivo, debido a la divulgación previa que se hace en los documentos:

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Páginas 73 y 74.

² Ibídem. Página 93.

D1: WO2009106817 "Compund" del 09 de septiembre de 2009.

D2: WO2008134221 "Pharmaceutical use of substituted amides" del 06 de noviembre de 2008.

En particular, el Examinador elabora una tabla comparativa entre las características de la invención y las características reveladas en los documentos D1 y D2 plantea que *"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 (11 β -HSD) tipo 1, tal como lo realiza la presente invención. Se resalta además que los compuestos del documento D1 muestran inhibición 11 β -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 funcionales³, 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.*

(...)

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 (11 β -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)"

2.2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente invención

2.2.1. El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos inhibidores de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa para que puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades como la diabetes por cuanto se ha demostrado que al inhibir la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11 β HSD1) se mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el colesterol en plasma.

En consecuencia, la presente invención comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto que es un inhibidor de la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables para ser utilizada en la prevención o tratamiento de una condición asociada con la actividad de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa en un mamífero.

2.2.2. La presente invención cuenta con nivel inventivo frente a las enseñanzas divulgadas en D1 y D2, debido a que dichas enseñanzas no llevan de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud y los resultados encontrados por los inventores de la composición ahora reclamada hacen que se cumpla el requisito de nivel inventivo.

2.2.3. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad antes mencionada establece lo siguiente con respecto al requisito de nivel inventivo:

"Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema." (Subrayado fuera de texto)³

Precisamente las enseñanzas contenidas en D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones 1 a 17 por cuanto los documentos D1 y D2, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con composiciones que modulan o inhiben la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa, la presente invención plantea una alternativa de composiciones las cuales no son derivables de manera inmediata de la información contenida en los documentos D1 y D2.

2.2.4. En la descripción aportada se presentan datos de la eficacia de las composiciones de la invención, representadas en aproximadamente 200 compuestos ejemplo, en donde se realizó un ensayo de inhibición de HSD11 β 1 *in vitro* utilizando células de CHO (del inglés Chinese hamster ovary, células derivadas de ovario de hámster chino) a las cuales después de un proceso de cultivo, expresión y transfección, las células se tripsinizaron y se incubaron. La inhibición de la actividad enzimática fue medida calculando la conversión de cortisona a cortisol por el método LC/MS-MS, por cuanto los inventores de la composición basaron sus análisis en la hipótesis de que la inhibición de 11 β -HSD-1 podría evitar la reactivación de la cortisona en cortisol y proteger contra los efectos deletéreos mediados por la glucocorticoides en la supervivencia neuronal y otros aspectos de la función neuronal, incluyendo deterioro cognitivo, la depresión, y el aumento del apetito. El IC50 en nM se calculó y los resultados se sintetizaron en la Tabla 1 encontrando que aproximadamente 30 de los compuestos evaluados reportaron valores menores o iguales a 100 nM lo que sugiere que estos compuestos son muy eficaces en

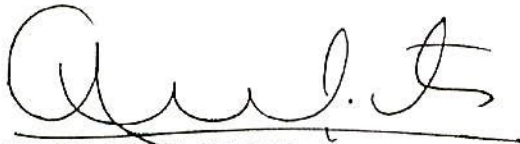
³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 130.

la inhibición de la de 11 β -HSD-1 y por ende, evitan con una pequeña concentración la conversión de la cortisona en cortisol.

2.2.5. La contribución de la invención al estado de la técnica es compuestos inhibidores de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa (11 β -HSD-1) útiles en la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, los cuales constituyen una terapia alternativa a los compuestos existentes en la medida que su fórmula química es diferente a la de los compuestos de la actualidad, y aún así, demostraron tener actividad deseable en la inhibición de la 11 β -HSD-1.

Después de haber modificado las reivindicaciones según las observaciones y sugerencias del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



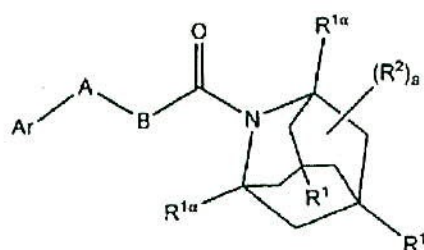
ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

10 en donde:

cada R^1 , R^{1a} y R^2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , CH_2OH , CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2NH_2 , opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alqunil, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquinil, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heteroalquil, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquenil, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquenil, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquiloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alqueniloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquiniloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquiloxi,

15

20

25

opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C₃-C₁₂cicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalqueniloxi, opcionalmente sustituido C₆-C₁₈ariloxi, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroariloxi, 5
opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquiloamino, SR³, SO₃H, SO₂NR³R⁴, SO₂R³, SONR³R⁴, SOR³, COR³, COOH, COOR³, CONR³R⁴, NR³COR⁴, NR³COOR⁴, NR³SO₂R⁴, NR³CONR³R⁴, NR³R⁴;

Ar es un grupo opcionalmente sustituido C₁-C₁₈ heteroarilo o un grupo opcionalmente sustituido C₂-C₁₂heterocicloalquilo; 10

A es seleccionado del grupo que consiste en S, SO, SO₂, O, y -CR^aR^b-;

B es un grupo de fórmula-(CR^cR^d)_n-;

15 en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente seleccionado 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, 20
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;

25 o cualquiera de los dos R^a, R^b, R^c y R^d en el

mismo átomo de carbono cuando se juntan pueden formar un sustituyente de la fórmula:



5

en donde cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo, 10 opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo, y opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en O, S, y NR^5 ;

15

R^6 es seleccionado del grupo que consiste en H, OR^7 , opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquenilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquinilo, 20 opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquiloxi, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquiloxi, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquenilo, 25 heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo,

y opcionalmente sustituido C_1-C_{18} heteroarilo,

R^7 es seleccionado del grupo que consiste en H,
opcionalmente sustituido C_1-C_{12} alquilo, opcionalmente
sustituido C_2-C_{10} heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_3-
5 C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6-C_{18} arilo, y
opcionalmente sustituido C_1-C_{18} heteroarilo,

o dos o más R^a , R^b , R^c y R^d pueden juntarse para
formar un enlace múltiple entre átomos de carbono tales
como un enlace doble o triple, o una fracción cíclica que
10 conecta los átomos de carbono a los cuales están unidos;

n es un entero seleccionado del grupo que
consiste de 0, 1, 2, 3, y 4;

a es un entero seleccionado del grupo que
consiste de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, o
profármaco de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque B es CH_2 .

20 3. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque A es CR^aR^b .

4. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 3, caracterizado porque R^a y R^b son
diferentes.

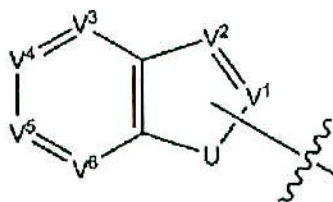
25 5. Un compuesto de conformidad con la

reivindicación 4, caracterizado porque uno de R^a y R^b es H y el otro es opcionalmente sustituido por alquilo.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^b es H y R^a es opcionalmente sustituido por alquilo.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^a es seleccionado del grupo que consiste de metil, etil, propil, isopropil y butil.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque Ar es un grupo de fórmula:



en donde V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 y V^6 es seleccionado independientemente del grupo que consiste en N y CR^8 ;

U es seleccionado del grupo que consiste de NR^9 , O, S y CR^{9_2} ,

en donde cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} alquenilo, opcionalmente

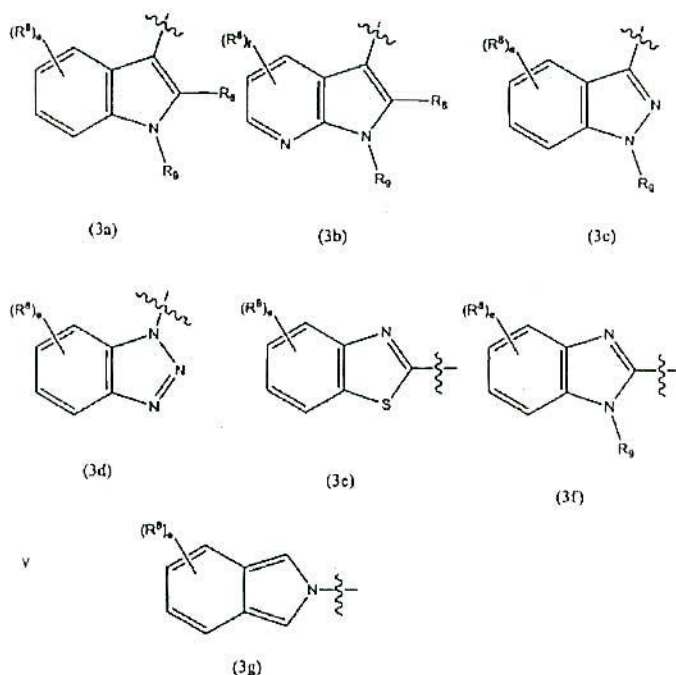
sustituido C₂-C₁₂alquinilo, opcionalmente sustituido C₂-
 C₁₂heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-
 C₁₂cicloalquilo, opcionalmente sustituido C₃-
 C₁₂cicloalquenilo, opcionalmente sustituido C₂-
 5 C₁₂heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C₂-
 C₁₂heterocicloalquenilo, opcionalmente sustituido C₆-
 C₁₈arilo, opcionalmente sustituido C₁-C₁₈heteroarilo,
 opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquiloxi, opcionalmente
 sustituido C₂-C₁₂alquenilooxi, opcionalmente sustituido C₂-
 10 C₁₂alquinilooxi, opcionalmente sustituido C₂-
 C₁₀heteroalquiloxi, opcionalmente sustituido C₃-
 C₁₂cicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C₃-
 C₁₂cicloalquenilooxi, opcionalmente sustituido C₂-
 C₁₂heterocicloalquiloxi, opcionalmente sustituido C₂-C₁₂
 15 heterocicloalquenilooxi, opcionalmente sustituido C₆-
 C₁₈arilooxi, opcionalmente sustituido C₁-C₁ heteroarilooxi,
 opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquiloamino, SR¹⁰, SO₃H,
 SO₂NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹⁰, OSO₂R¹⁰, SONR¹⁰R¹¹, SOR¹⁰, COR¹⁰, COOH,
 COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰COOR¹¹, NR¹⁰SO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹
 20 y NR¹⁰R¹¹;

en donde R⁹ es seleccionado del grupo que
 consiste en H, opcionalmente sustituido C₁-C₁₂alquilo,
 opcionalmente sustituido C₂-C₁₂alquenilo, opcionalmente
 sustituido C₂-C₁₂alquinilo, opcionalmente sustituido C₂-
 25 C₁₂heteroalquilo, opcionalmente sustituido C₃-

C_{12} cicloalquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{12} heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido C_6 - C_{18} arilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo, SO_3H , $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10} , COR^{10} , $COOH$, $COOR^{10}$, y $CONR^{10}R^{11}$;

5 en donde cada R^{10} y R^{11} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} alquilo, opcionalmente sustituido C_2 - C_{10} heteroalquilo, opcionalmente sustituido C_1 - C_{12} haloalquilo, opcionalmente sustituido C_3 - C_{12} cicloalquilo, opcionalmente
 10 sustituido C_6 - C_{18} arilo, y opcionalmente sustituido C_1 - C_{18} heteroarilo.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque Ar es seleccionado
 15 del grupo que consiste de



en donde R^8 y R^9 son como se definen en la reivindicación 8;

e es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

5 f es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, y 3.

10 10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el sustituyente R^8 está localizado en la posición 4 o 5 de un anillo de 6 miembros.

15 11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque cada R^8 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , y OCF_3 .

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque a es 0.

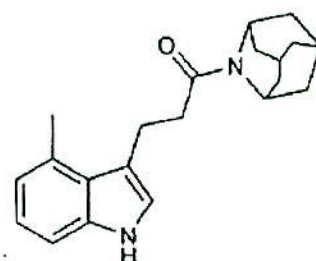
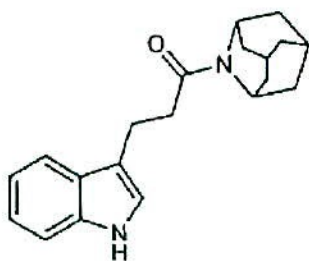
20 13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque cada R^{1a} es H.

25 14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque cada R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de H, OH, F, Cl, Br, CO_2H , $CONH_2$, CH_2OH , CN, OCH_3 ,

y OCHF_2 .

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque un R^1 es H y el otro R^1 es OH.

5 16. Un compuesto de conformidad de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:



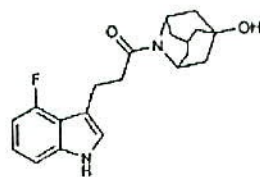
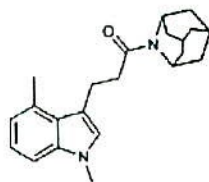
10

15

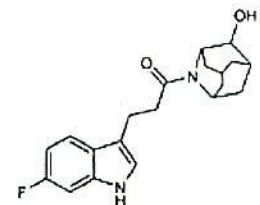
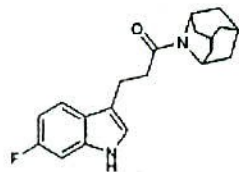
20

25

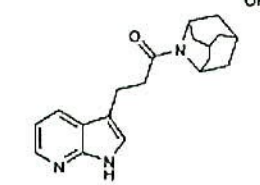
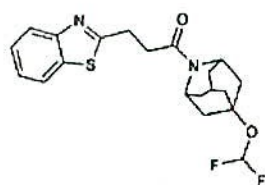
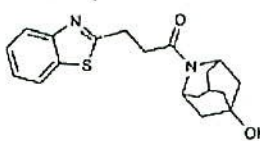
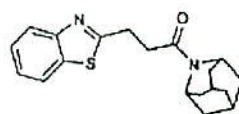
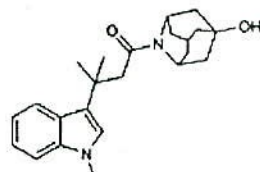
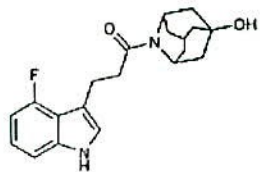
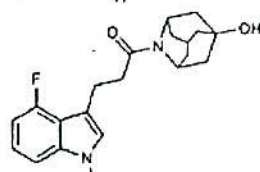
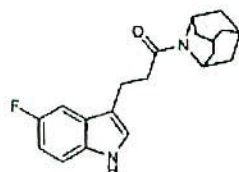
5



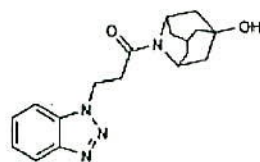
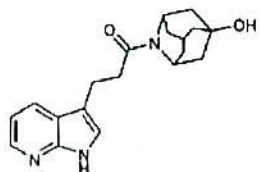
10



15

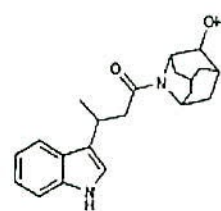
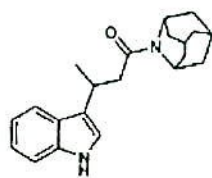


20

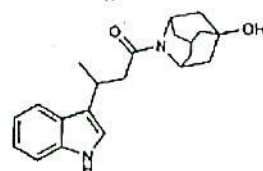
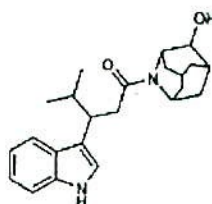


25

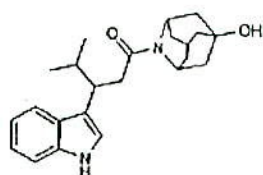
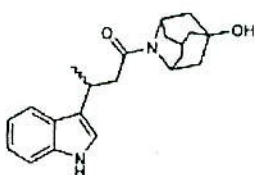
5



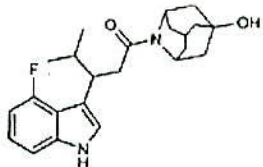
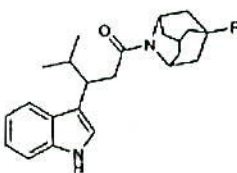
10



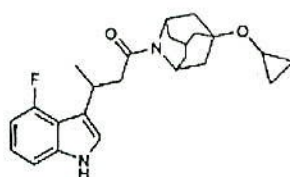
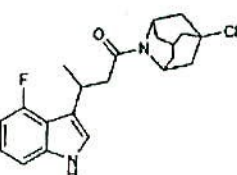
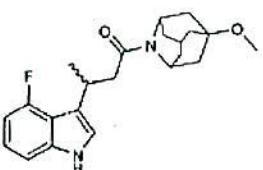
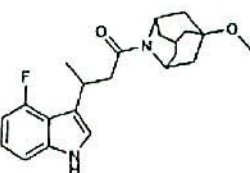
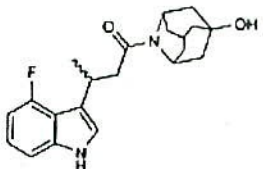
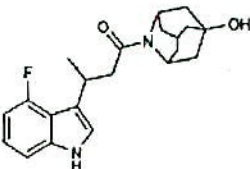
15



20

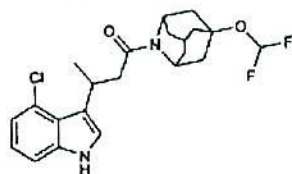
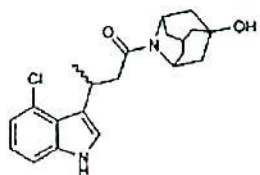
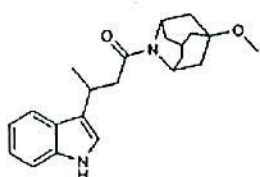


25

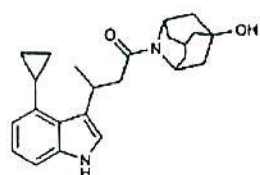


12

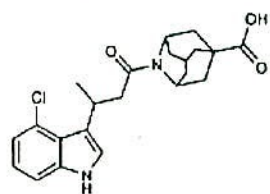
5



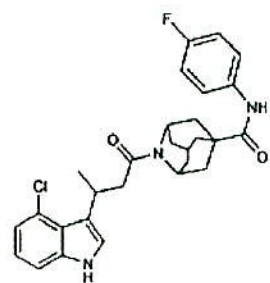
10



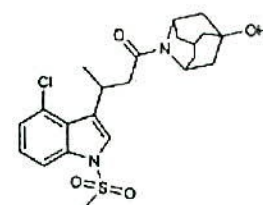
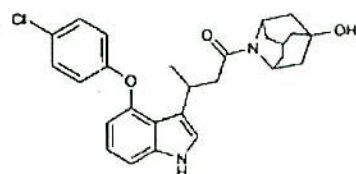
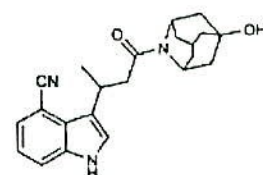
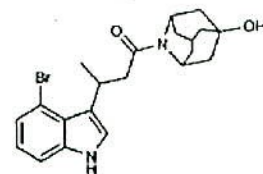
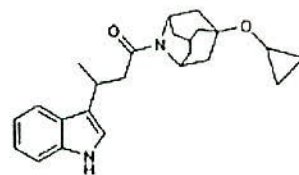
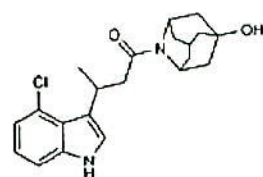
15



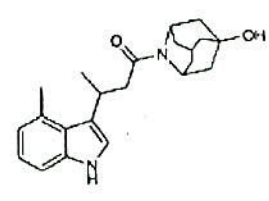
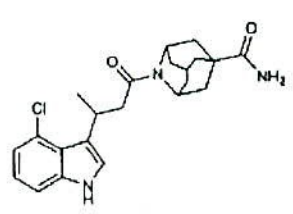
20



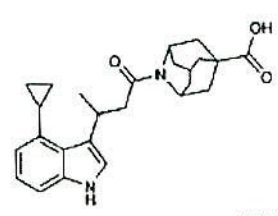
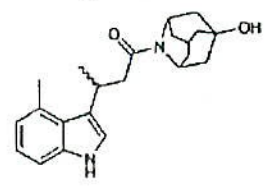
25



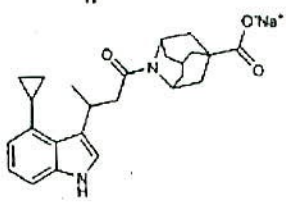
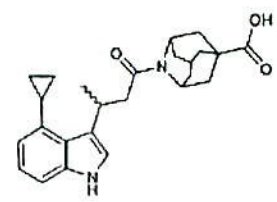
5



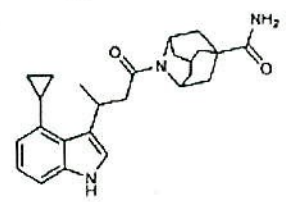
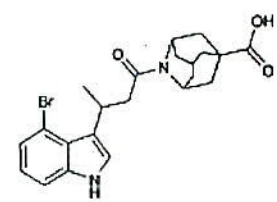
10



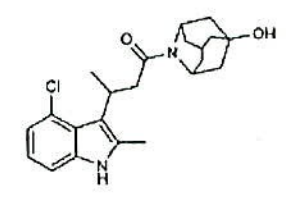
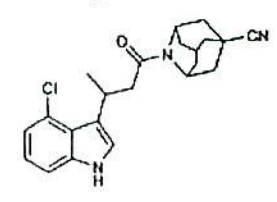
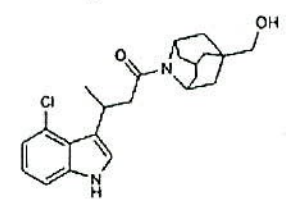
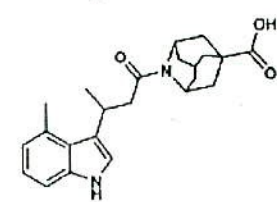
15



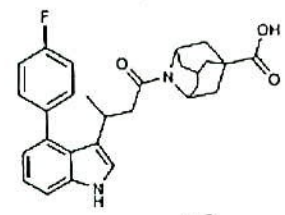
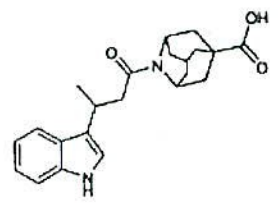
20



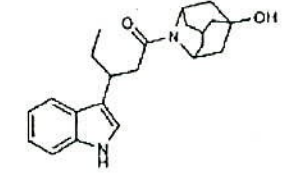
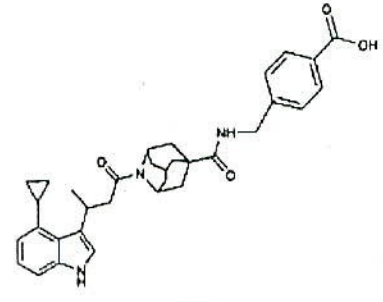
25



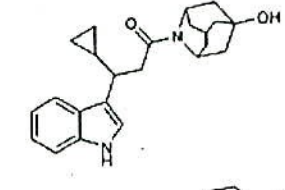
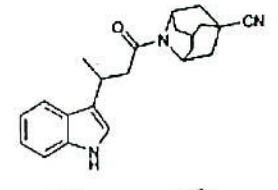
5



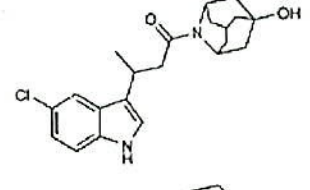
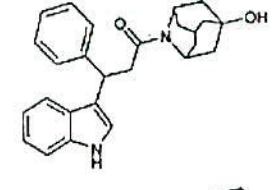
10



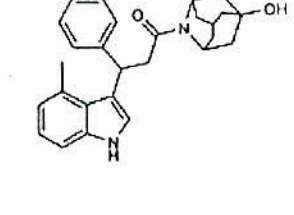
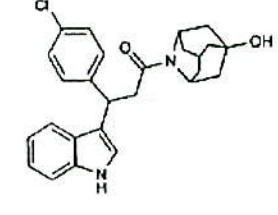
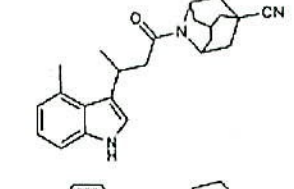
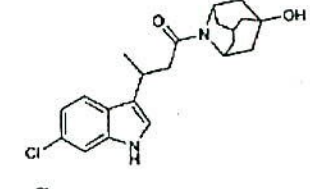
15



20

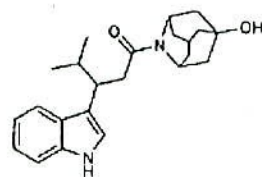
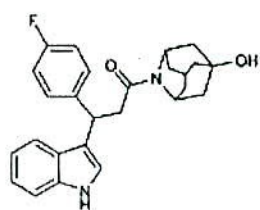


25

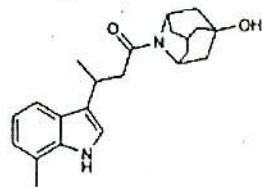
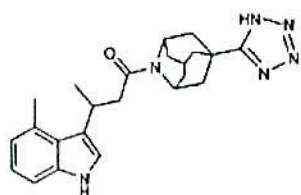
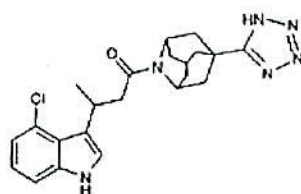
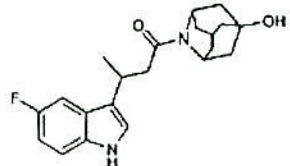


15

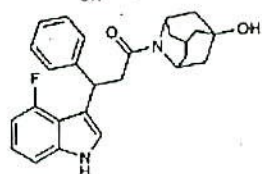
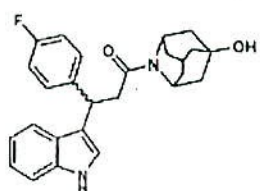
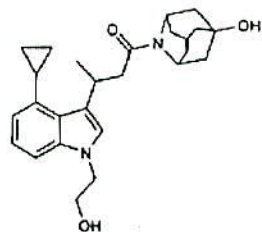
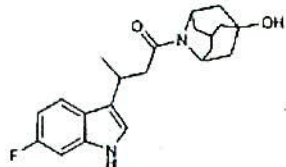
5



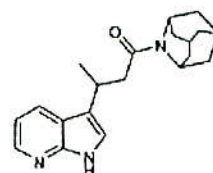
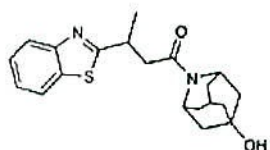
10



15



20



25

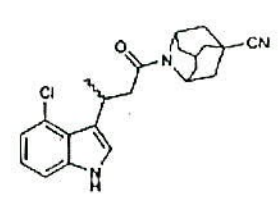
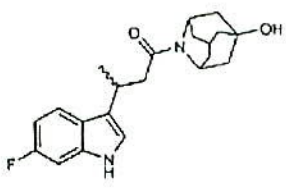
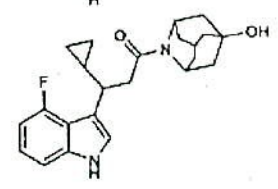
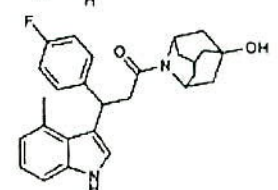
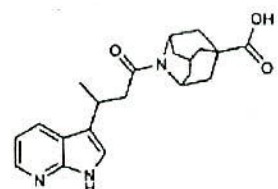
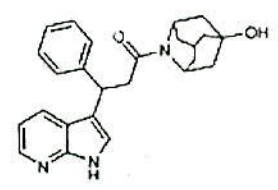
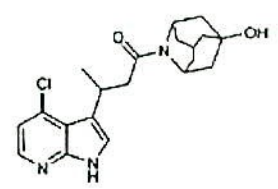
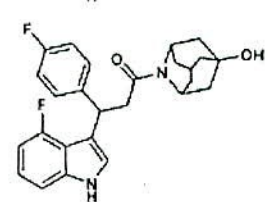
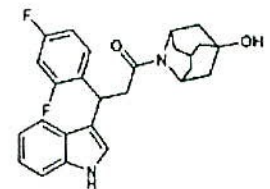
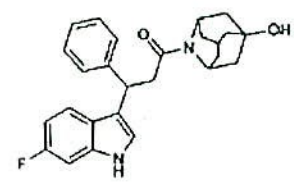
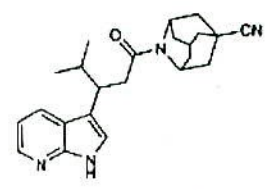
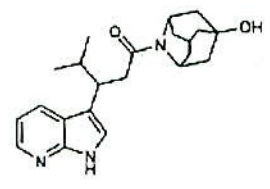
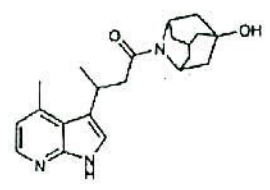
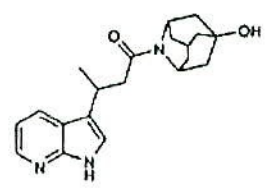
5

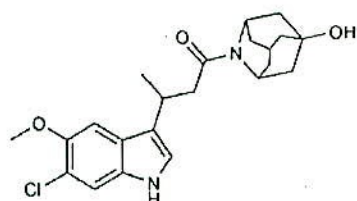
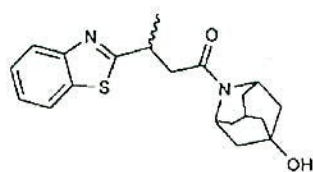
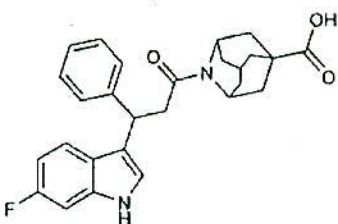
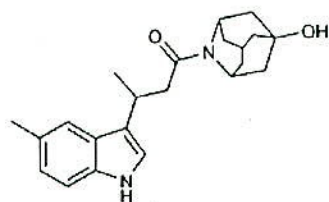
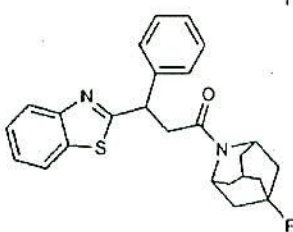
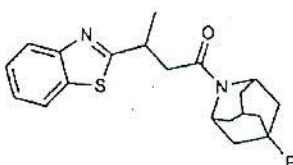
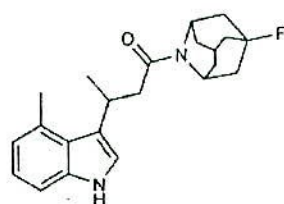
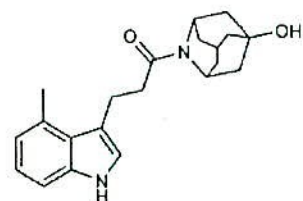
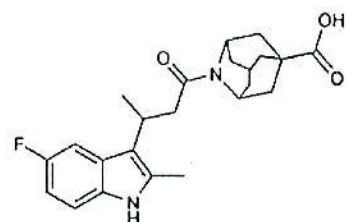
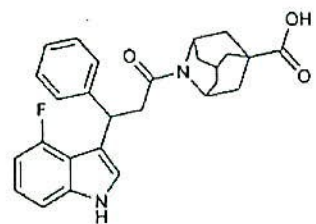
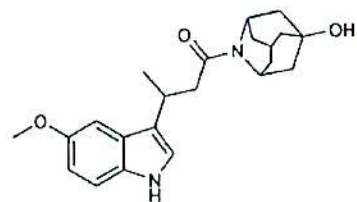
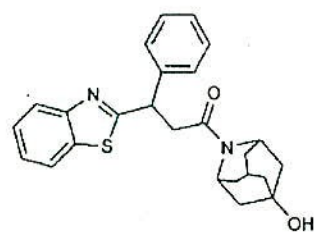
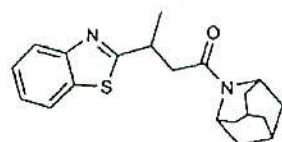
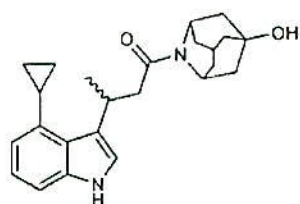
10

15

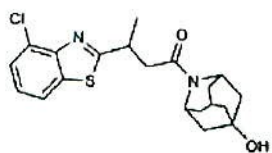
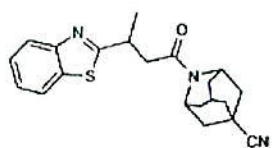
20

25

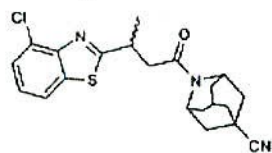
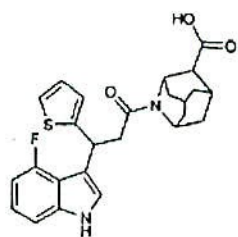




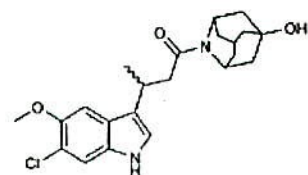
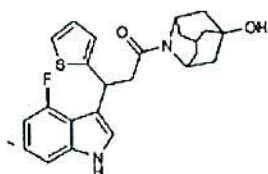
5



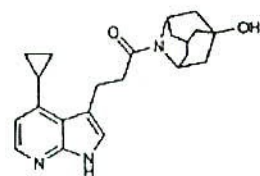
10



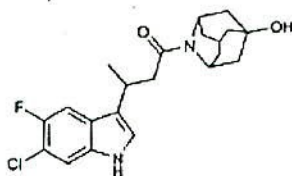
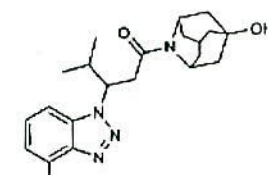
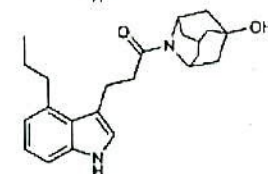
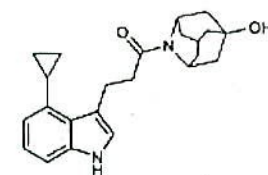
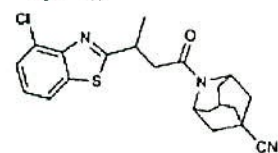
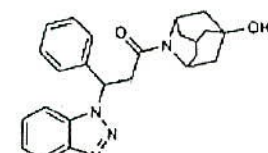
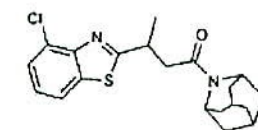
15



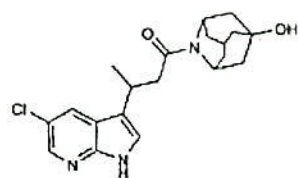
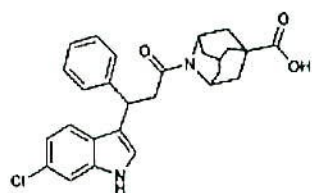
20



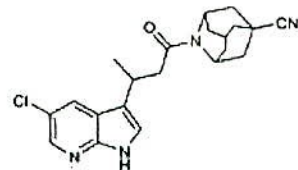
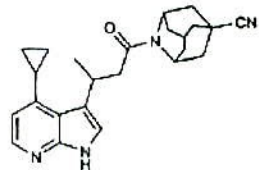
25



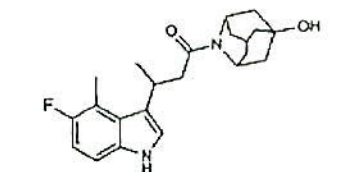
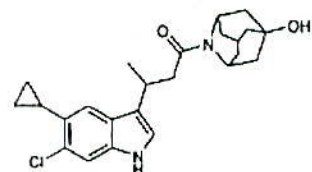
5



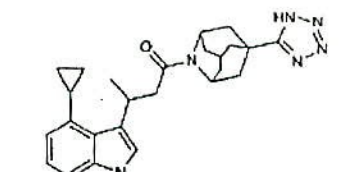
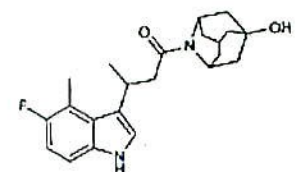
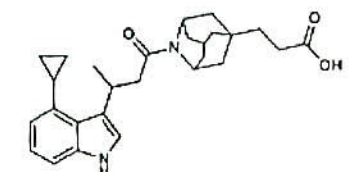
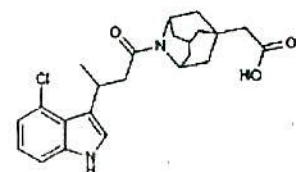
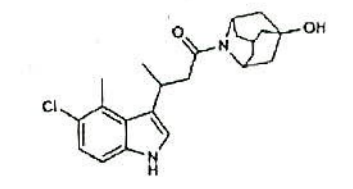
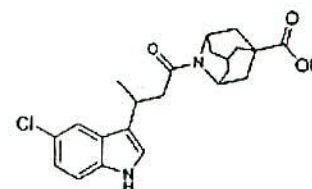
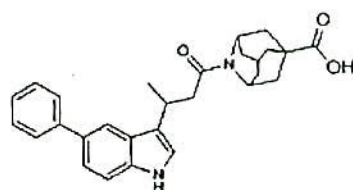
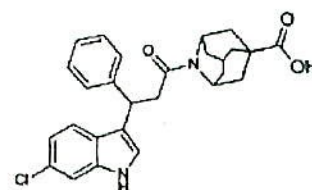
10



15

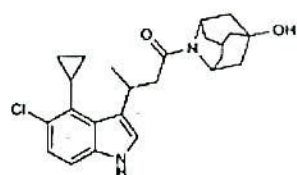
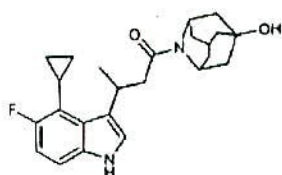


20

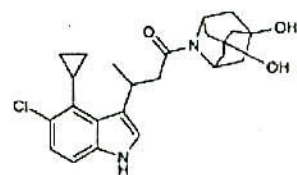
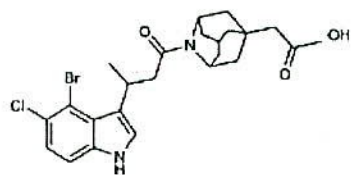
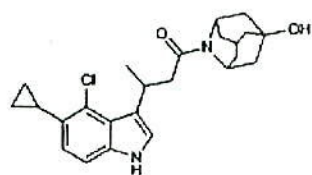
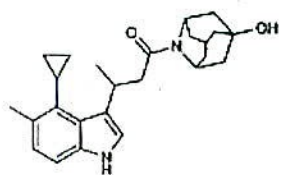
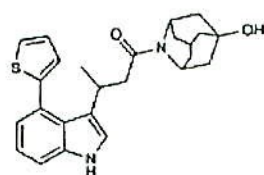
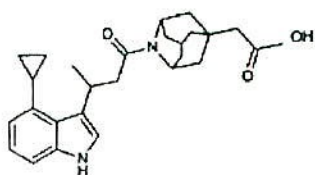


25

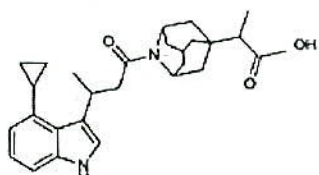
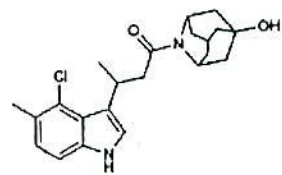
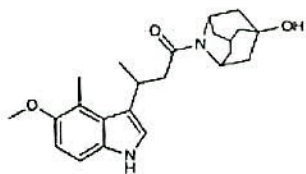
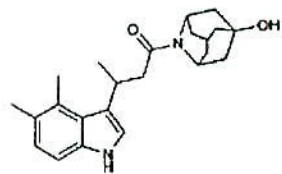
5



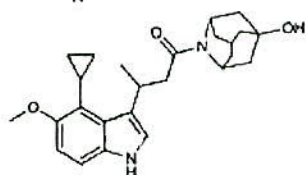
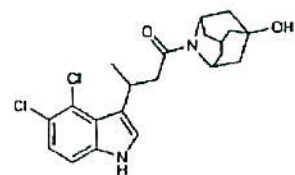
10



15

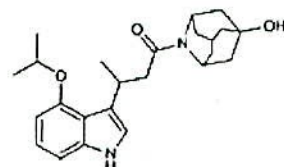
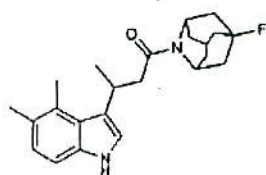


20

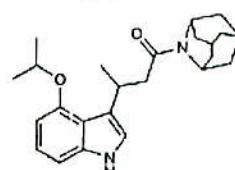
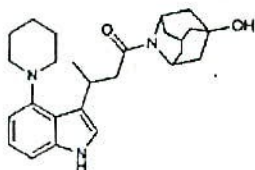


25

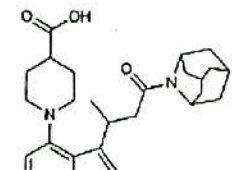
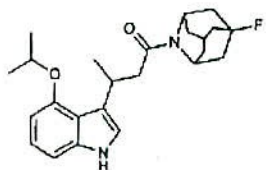
5



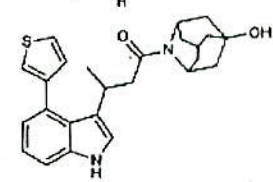
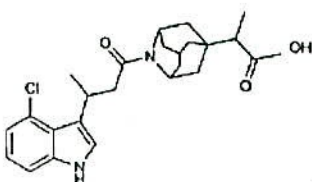
10



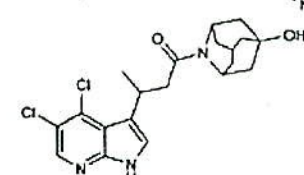
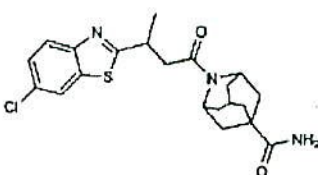
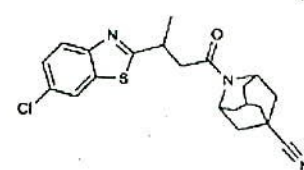
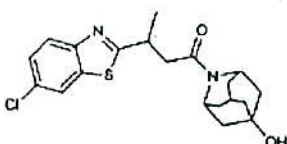
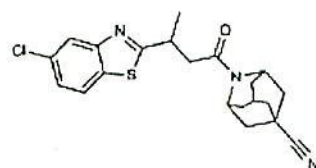
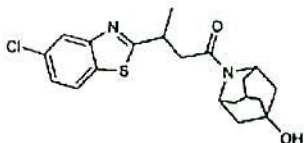
15



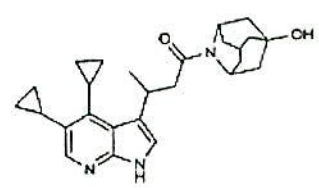
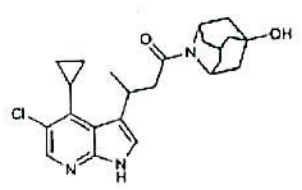
20



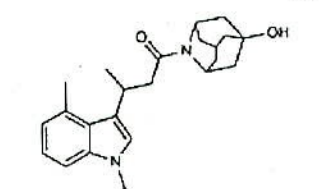
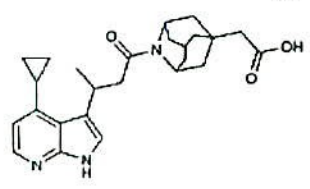
25



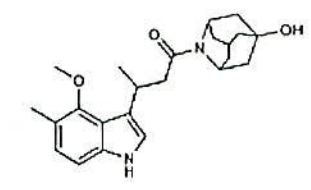
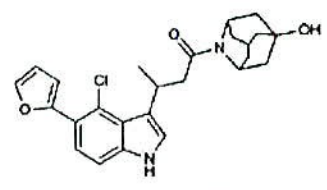
5



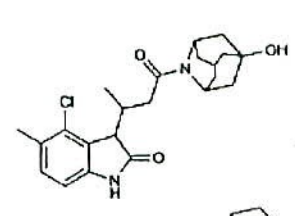
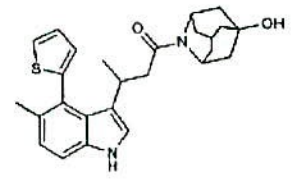
10



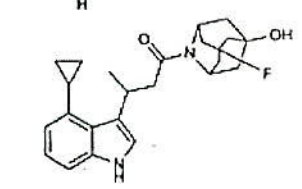
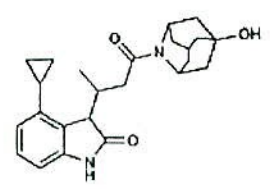
15



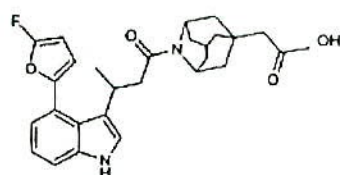
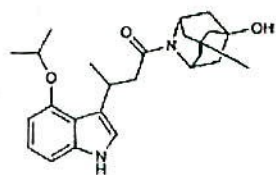
20



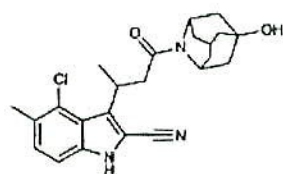
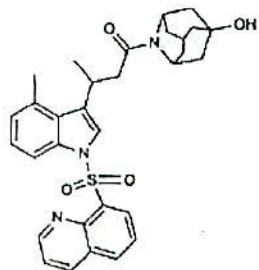
25



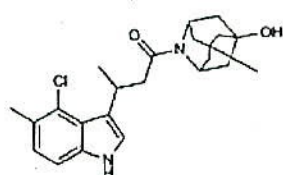
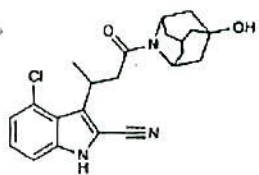
5



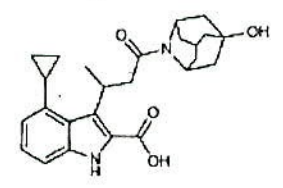
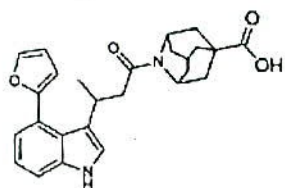
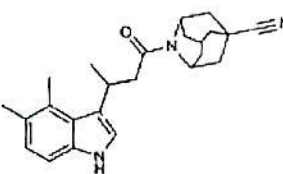
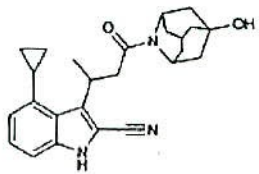
10



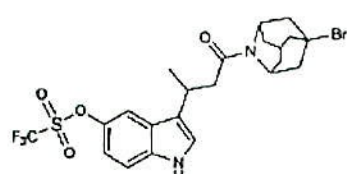
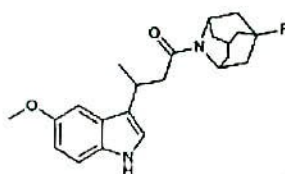
15



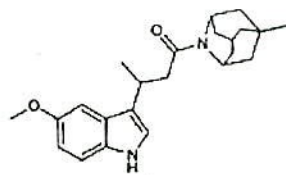
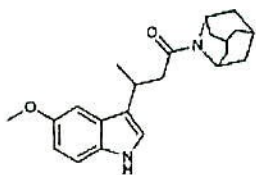
20



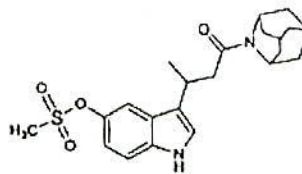
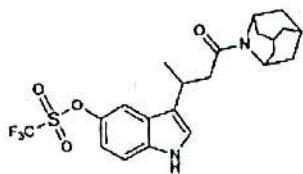
25



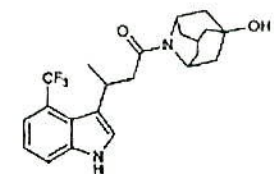
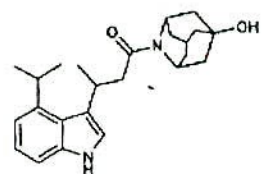
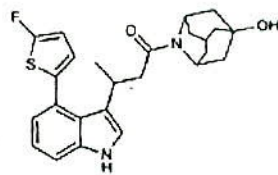
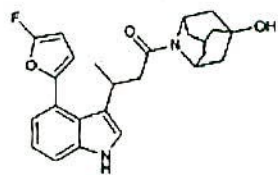
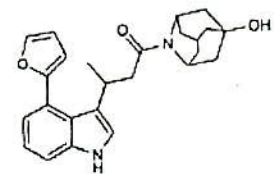
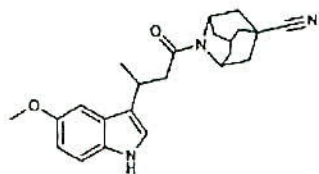
5



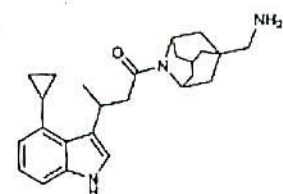
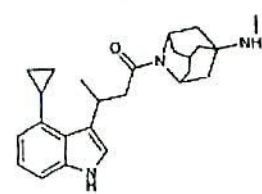
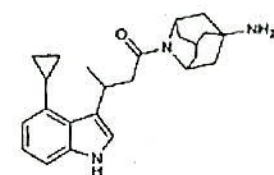
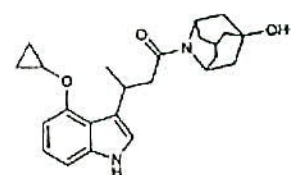
10



15

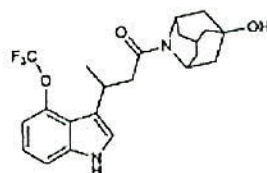
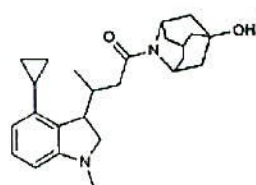


20

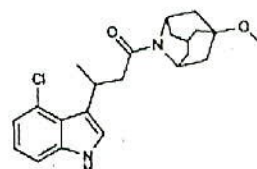
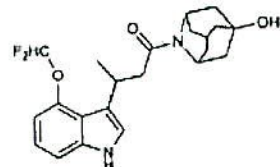


25

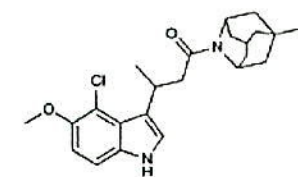
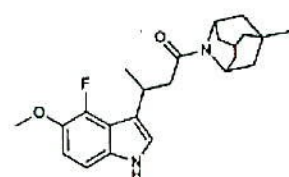
5



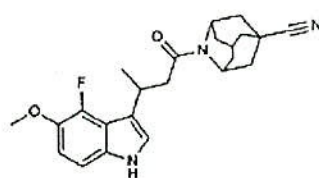
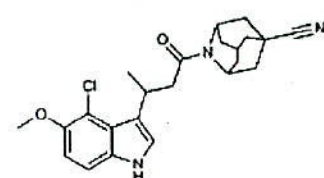
10



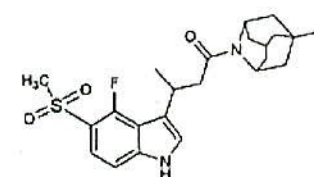
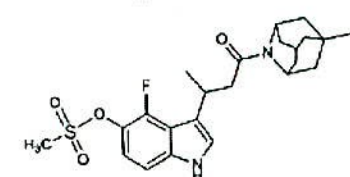
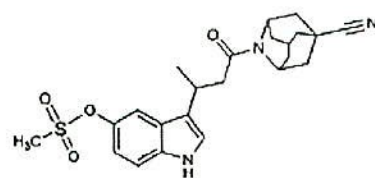
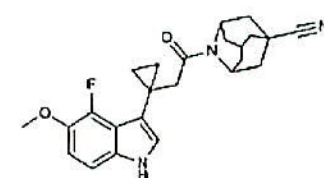
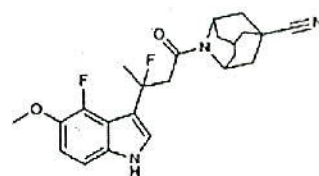
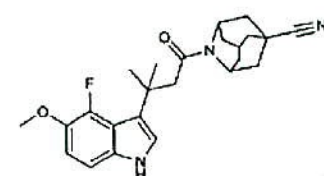
15



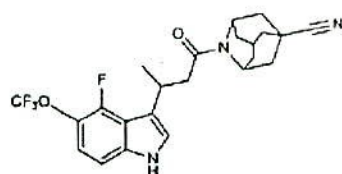
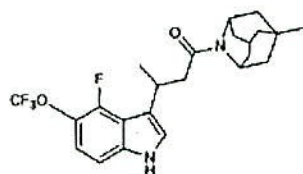
20



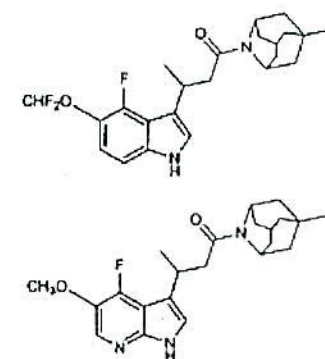
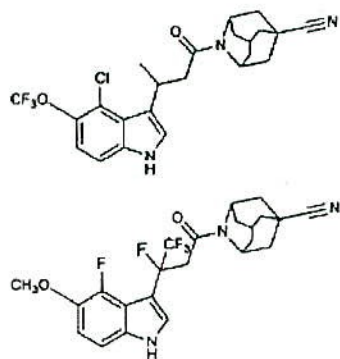
25



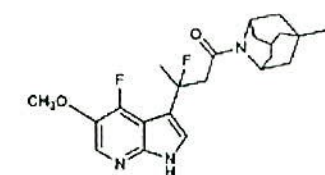
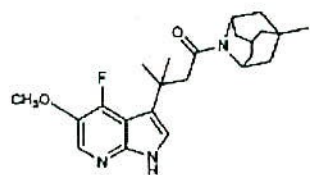
5



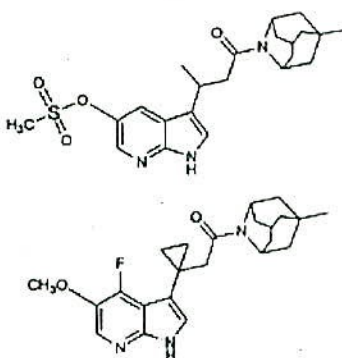
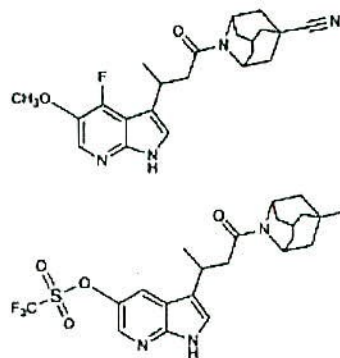
10



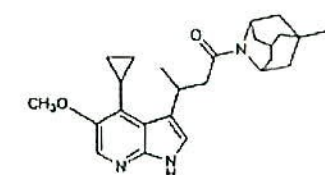
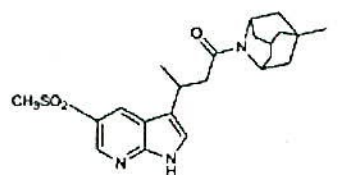
15



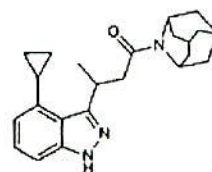
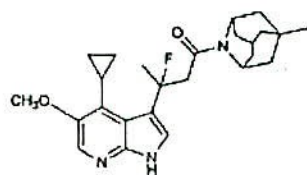
20



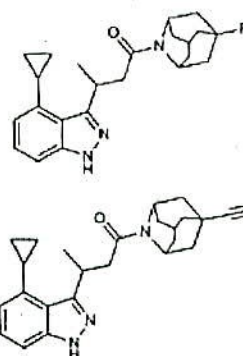
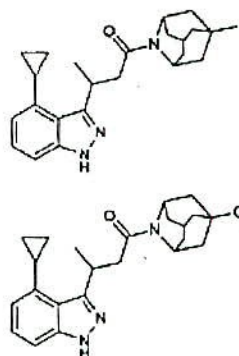
25



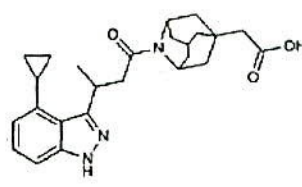
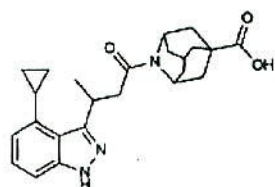
5



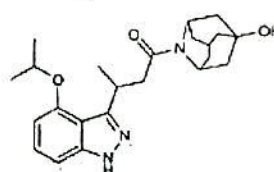
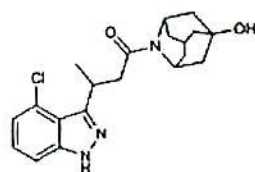
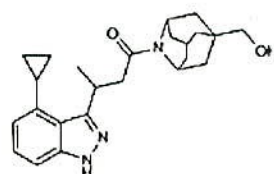
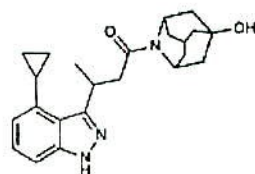
10



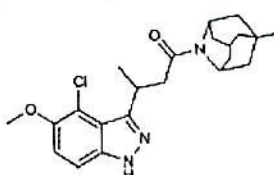
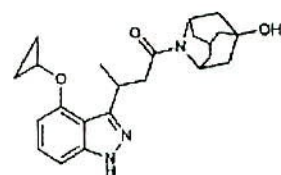
15



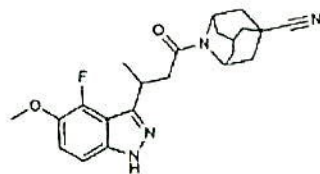
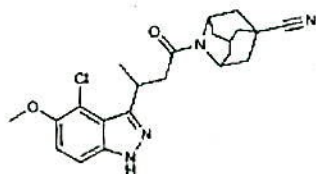
20



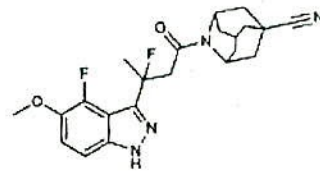
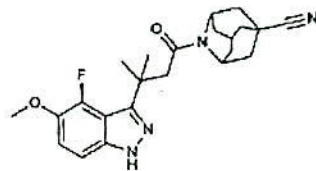
25



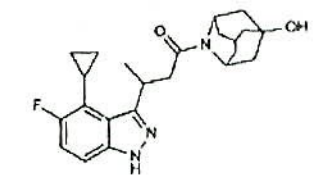
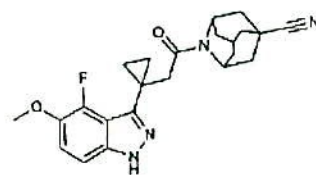
5



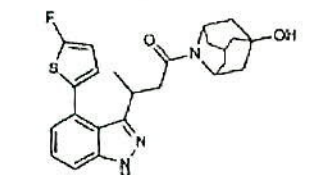
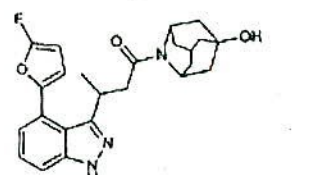
10



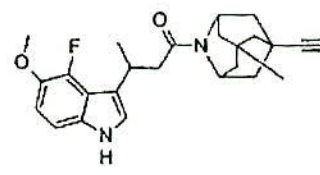
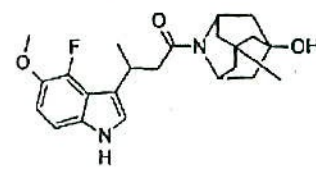
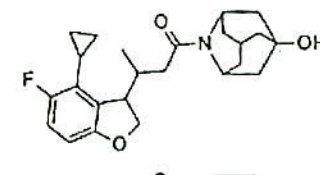
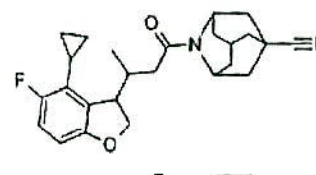
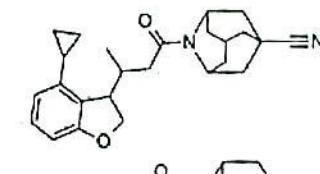
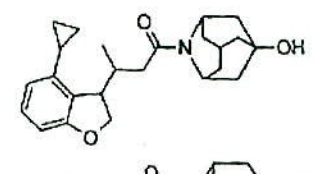
15



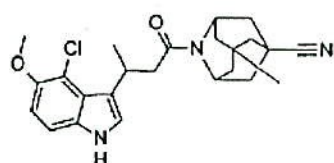
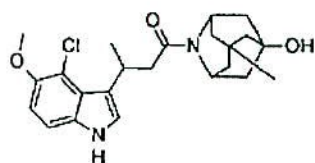
20



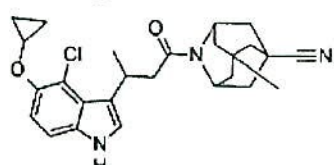
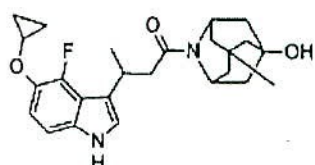
25



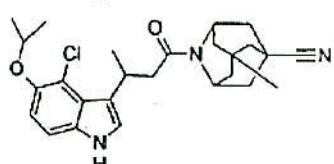
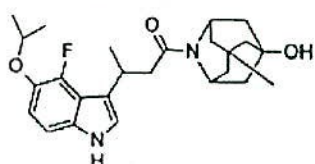
5



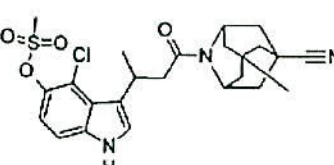
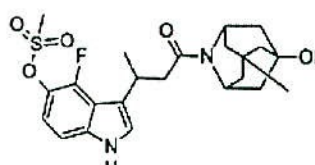
10



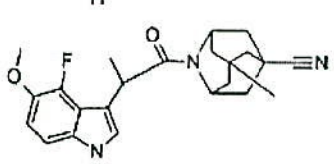
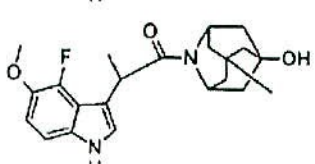
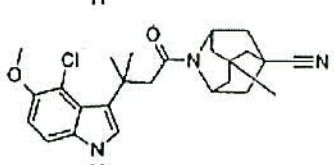
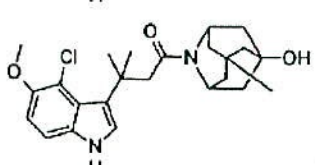
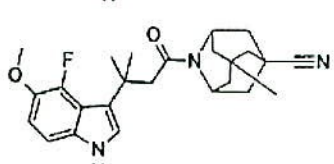
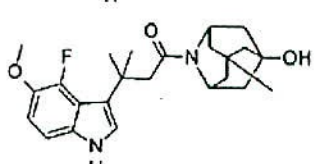
15



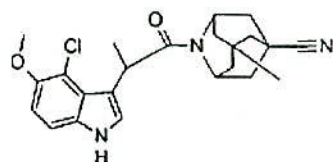
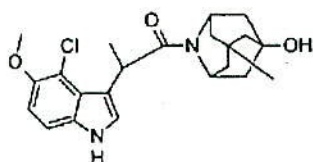
20



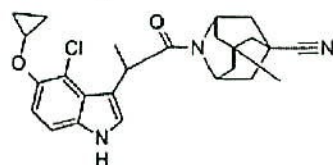
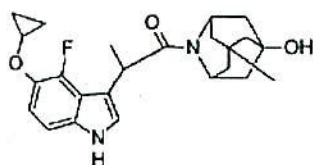
25



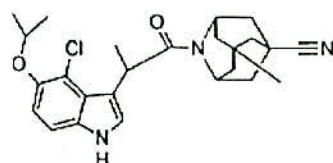
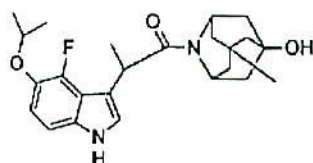
5



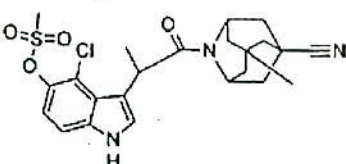
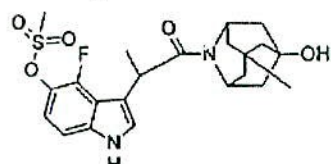
10



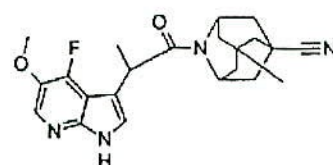
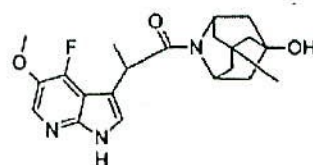
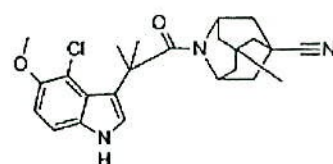
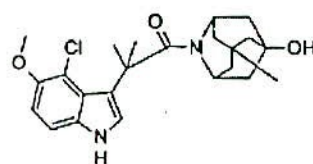
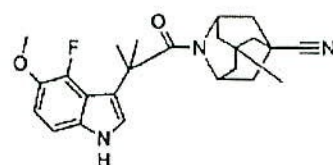
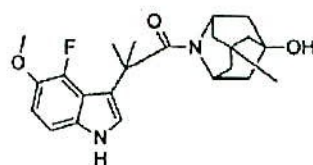
15



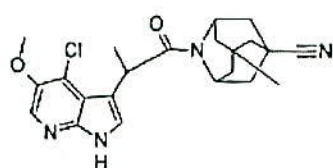
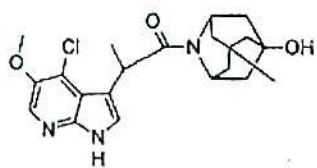
20



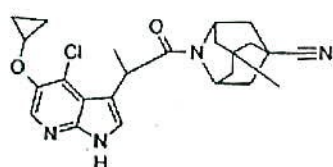
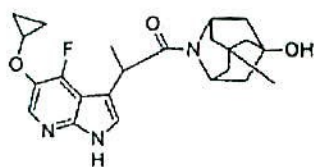
25



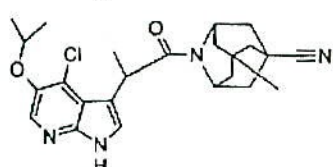
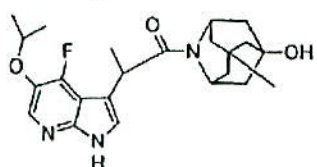
5



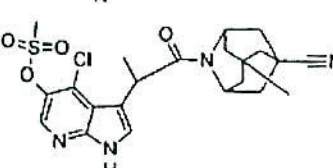
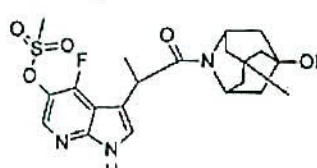
10



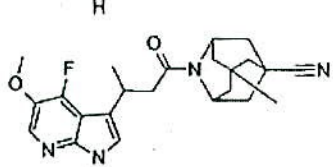
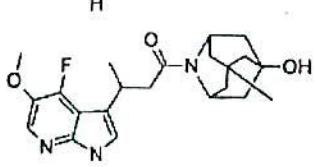
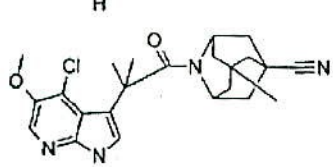
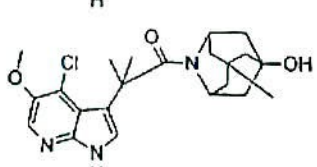
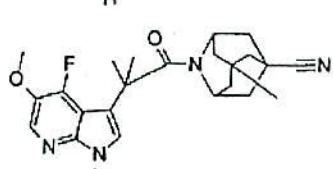
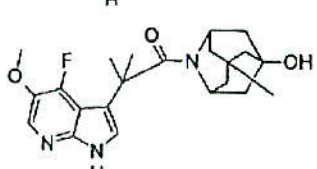
15



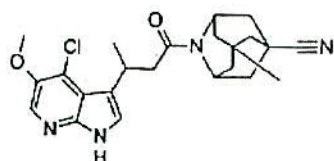
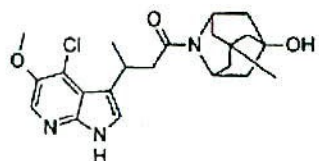
20



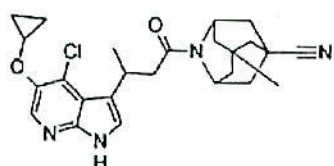
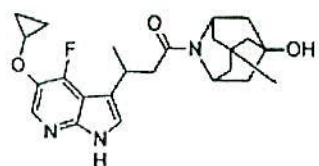
25



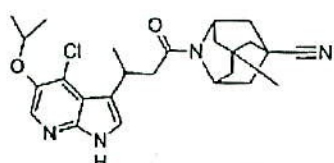
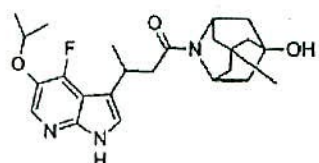
5



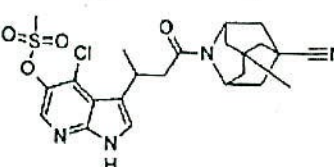
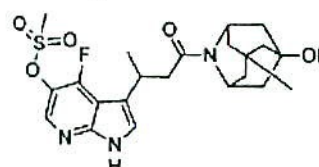
10



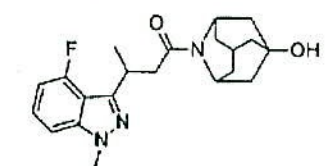
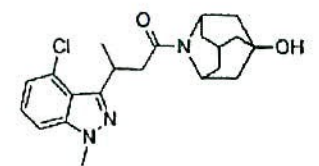
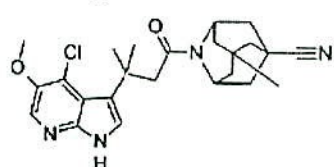
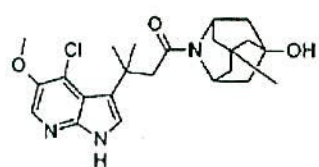
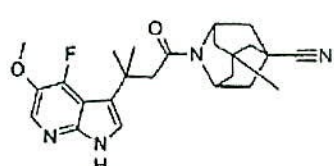
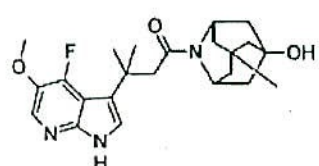
15



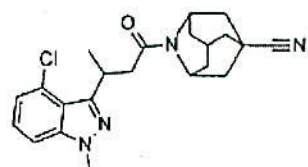
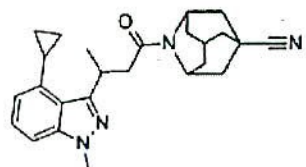
20



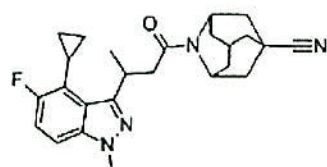
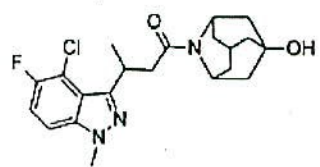
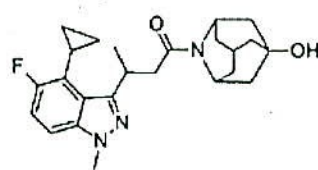
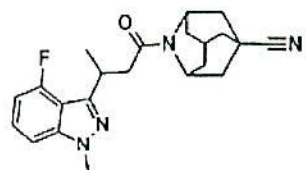
25



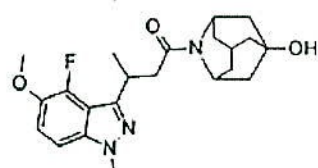
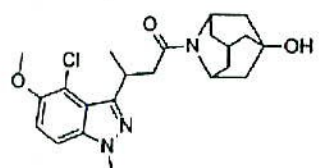
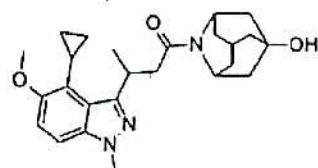
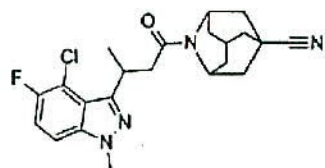
5



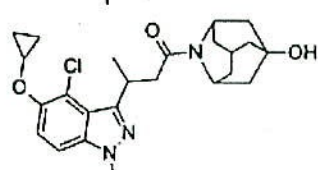
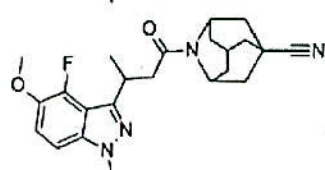
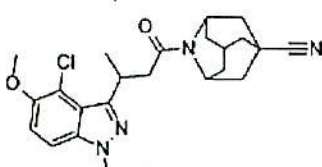
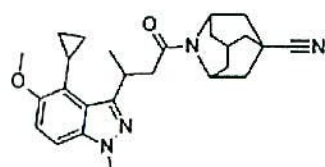
10



15

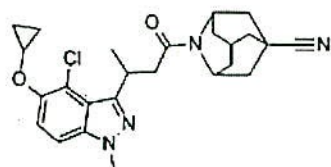
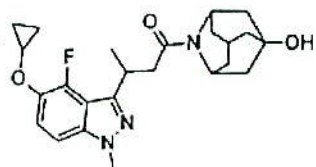


20

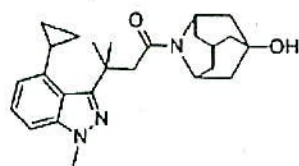
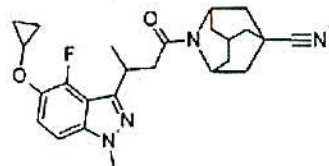


25

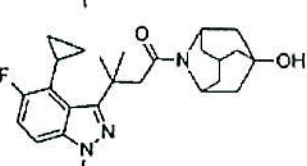
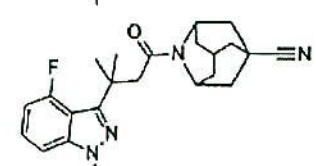
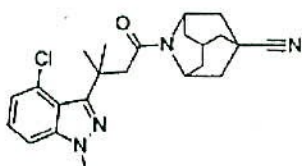
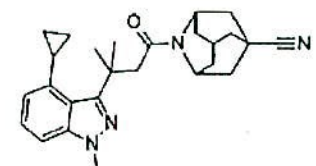
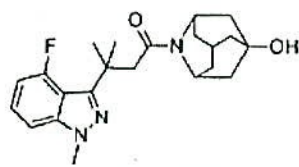
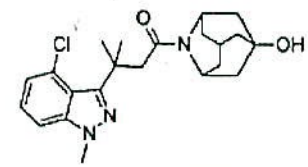
5



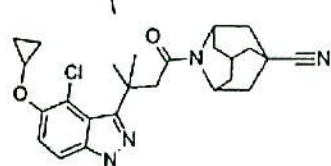
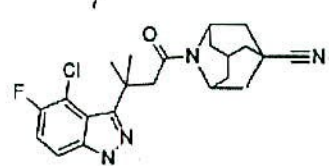
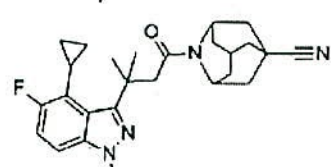
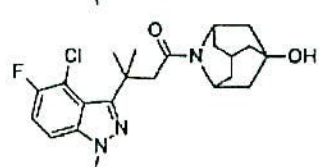
10



15

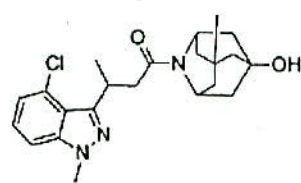
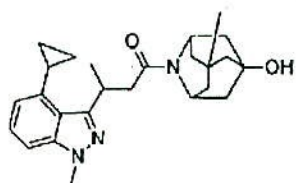


20

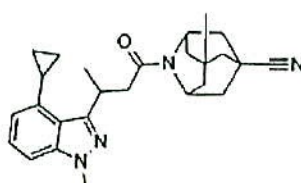
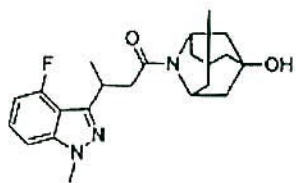


25

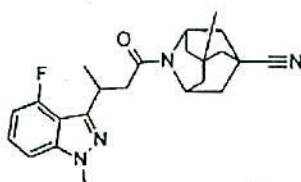
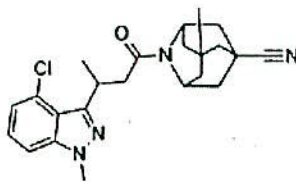
5



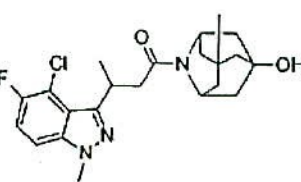
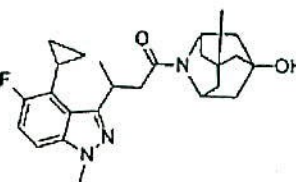
10



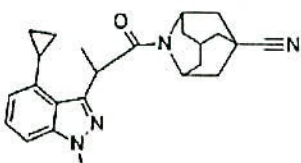
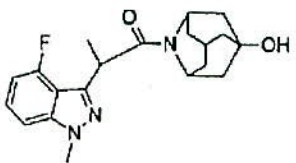
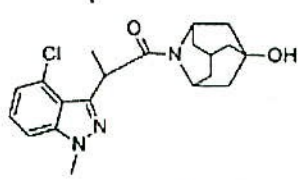
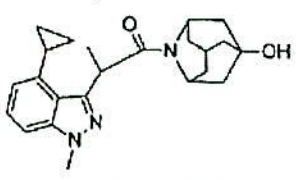
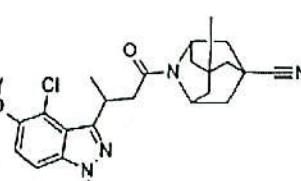
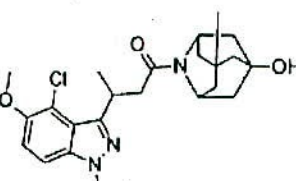
15



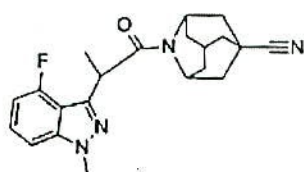
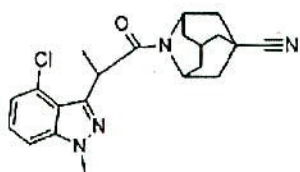
20



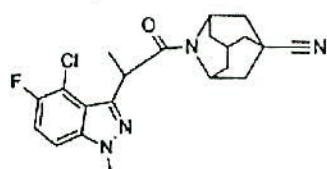
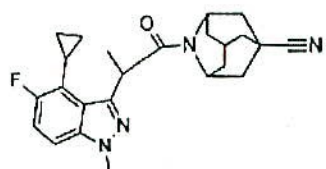
25



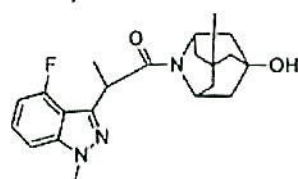
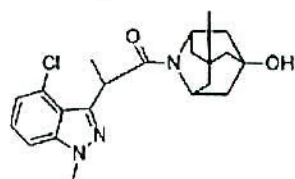
5



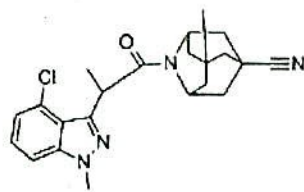
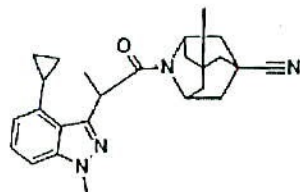
10



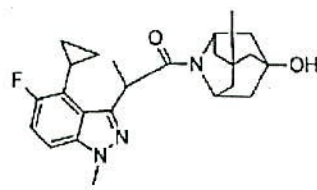
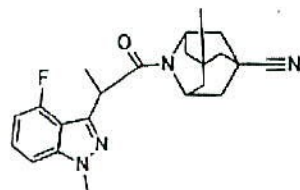
15



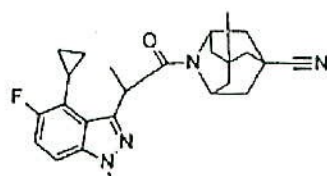
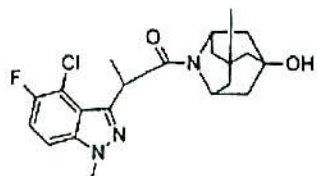
20



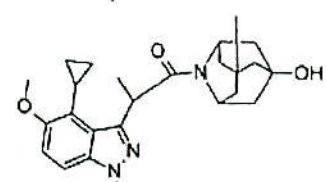
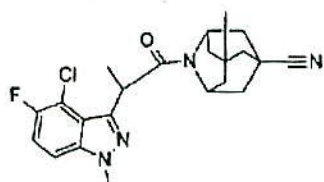
25



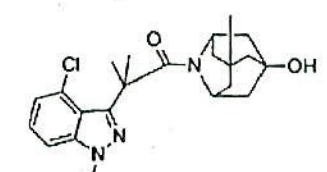
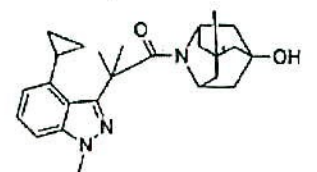
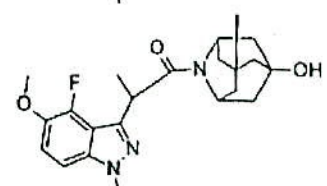
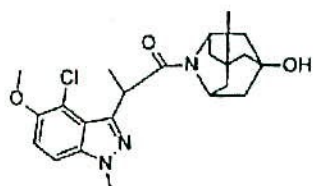
5



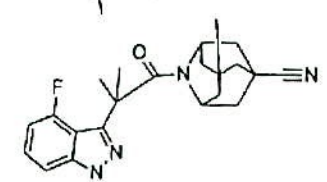
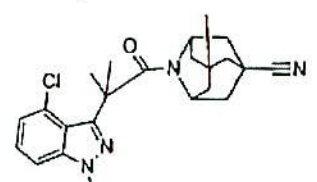
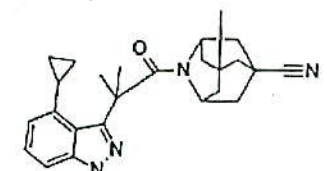
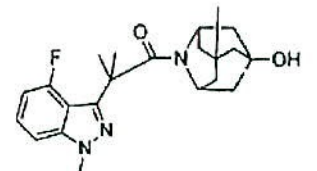
10



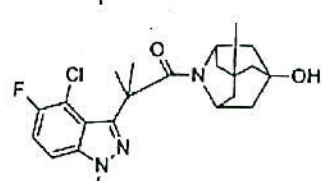
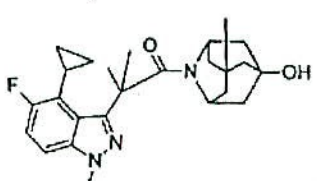
15



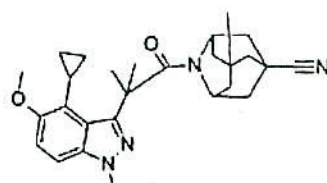
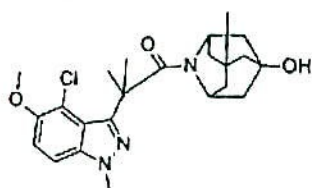
20



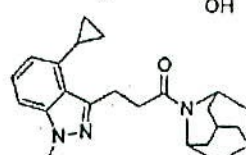
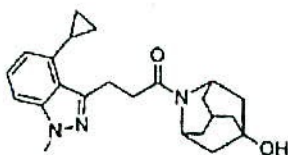
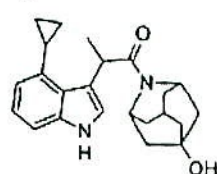
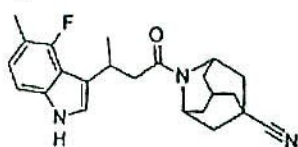
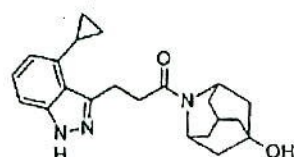
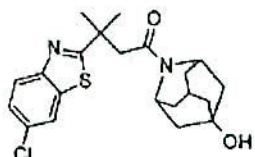
25



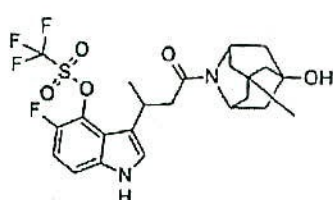
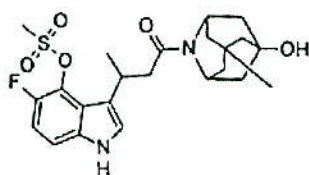
5



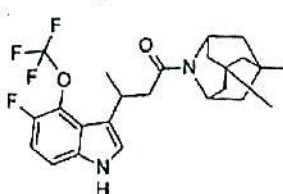
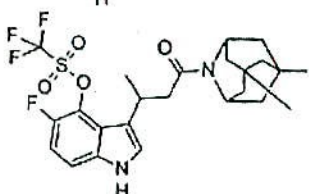
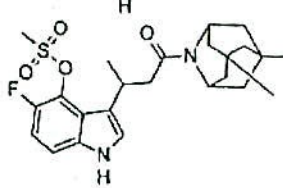
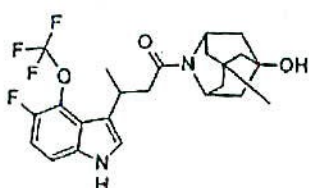
10



15

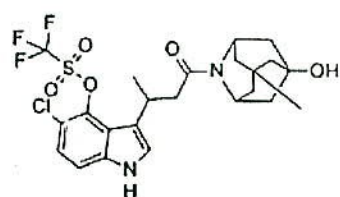
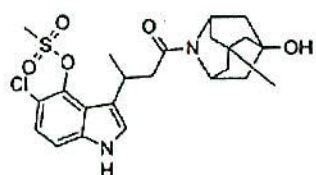


20

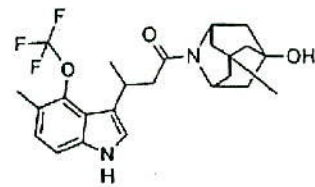
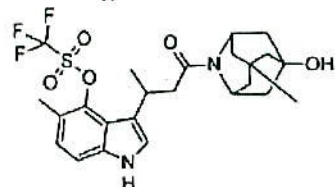
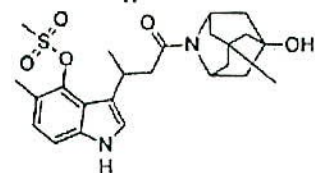
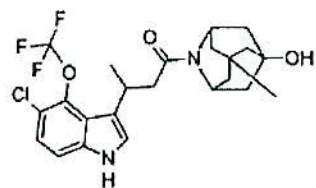


25

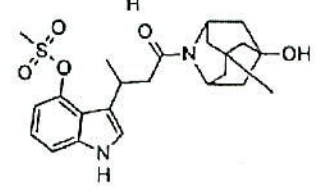
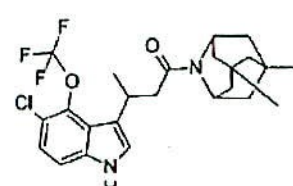
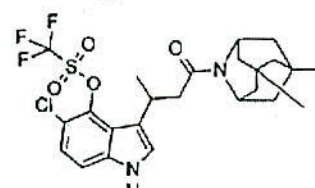
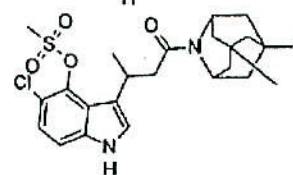
5



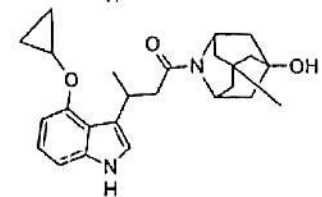
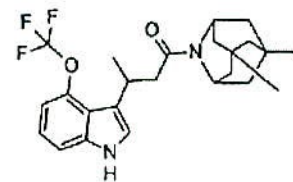
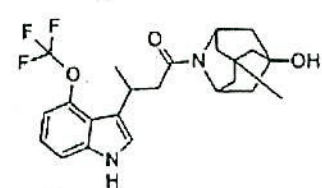
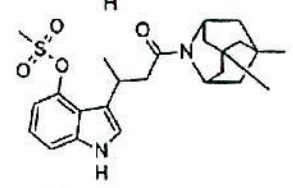
10



15

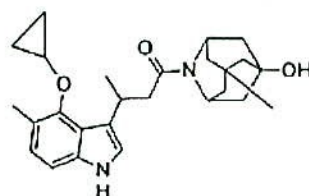
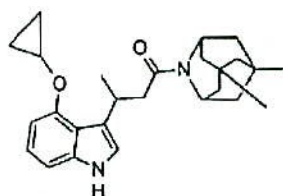


20

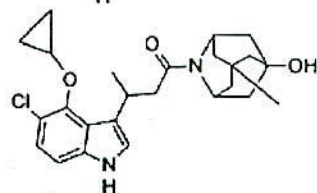
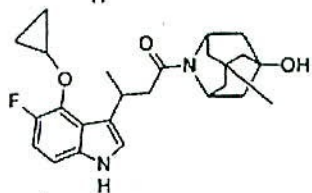


25

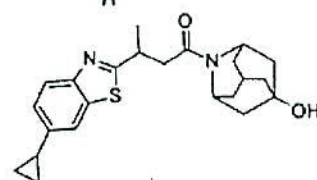
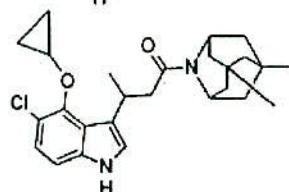
5



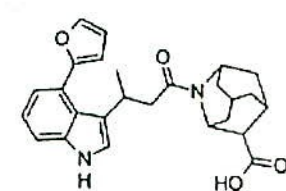
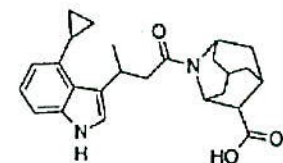
10



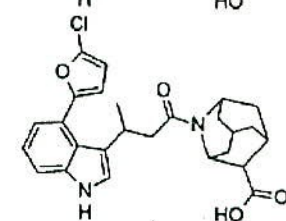
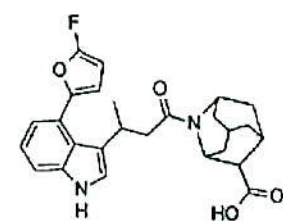
15

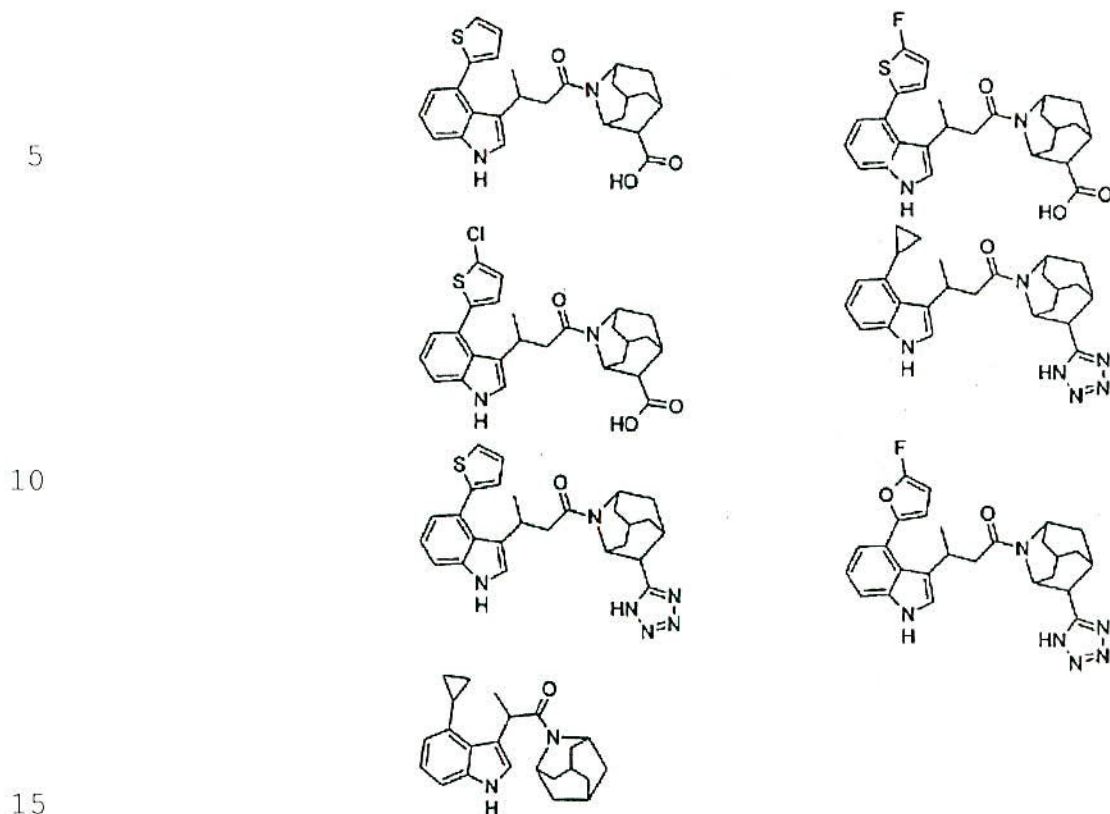


20



25





o una sal, isómero y profármaco de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que incluye una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición de conformidad con la reivindicación 1 para el tratamiento de una condición que se puede prevenir o tratar mediante la inhibición de 11 β -HSD1.

19. Una composición de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la condición es seleccionada del grupo que consiste de síndrome Metabólico, diabetes tipo 2, la diabetes como una consecuencia de la
5 obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperglucemia prandial, hiperinsulinemia, inapropiada baja secreción de insulina, tolerancia de glucosa alterada (TGA), Glucosa alterada en ayuno (GAA), aumento de la producción de glucosa hepática, diabetes pediátrica,
10 dislipidemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, disminución de colesterol HDL, valores LDL / HDL alterados, otros trastornos del metabolismo lipídico, obesidad, obesidad visceral,
15 hipertensión, complicaciones tardías diabéticas, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria , hipertrofia cardíaca, infarto, isquemia
20 miocárdica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestional, infarto, infarto de miocardio, arritmia, disminución del flujo sanguíneo, miopatía, pérdida de tejido muscular, adelgazamiento muscular, el catabolismo muscular y osteoporosis.

25 20. Una composición de conformidad con la

reivindicación 18, caracterizada porque la condición se selecciona de entre el grupo que consiste en el síndrome metabólico, diabetes, complicaciones tardías de la diabetes, hiperglucemia, tolerancia de glucosa alterada (TGA), Glucosa alterada en ayuno (GAA), hiperinsulinemia, 5 hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, obesidad abdominal, glaucoma, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis y sus secuelas, miopatía, 10 adelgazamiento muscular, osteoporosis, glaucoma y la desregulación de la de la presión intraocular, trastornos del metabolismo lipídico, síndrome de ovarios poliquístico, retinopatía, nefropatía, neuropatía, osteoporosis, osteoartritis, demencia, depresión, enfermedad 15 neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, enfermedades virales, y enfermedades inflamatorias.

21. Una composición de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la condición es la 20 diabetes, preferiblemente la diabetes de tipo II.