

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

Señor(a)
KT&G LIFE SCIENCES CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADO BASADO EN 1,2-NAFTOQUINONA Y METODO DE PREPARACION DEL MISMO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2014/013040

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de diciembre de 2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 18 de diciembre de 2018, bajo el número NC2016/0000484, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 27 del radicado N° NC2016/0000484 del día 18 de diciembre de 2018.

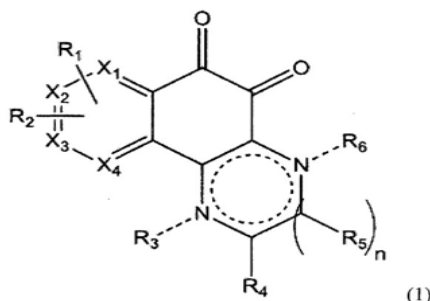
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar derivados de 1,2- naftoquinona, adecuados para la prevención para síndromes metabólicos, tal como por ejemplo la obesidad.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) siguiente, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable:



Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484



3. De la solicitud de patente

3.1 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El sustento de la reivindicación 1 en la página 9 de la descripción, no es concordante con el contenido de la reivindicación 1 porque hay unas diferencias:

En la reivindicación aparece R3 : heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido y en la descripción se menciona cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido; ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido y en la descripción aparece : -(CR'5R'6) m-ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido. Se sugiere incluir los significados de la reivindicación 1, acorde con los descrito.

El capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad al reclamar varios métodos para obtener los compuestos de fórmula 3 o 4 en las reivindicaciones independientes 7, 18, 20, 23 y sus dependientes, lo que dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

Las reivindicaciones 7, 18, 20 y 23 y sus dependientes, no presentan las reacciones químicas que ocurren en cada paso de manera secuencial y sus condiciones, tampoco las estructuras de los productos intermedios; se observa que solo se presentan las estructuras de los compuestos identificados como 5, 6 y 7. Se sugiere que las reivindicaciones se presenten acorde a lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 7 es redundante cuando menciona que la etapa B se realiza en condiciones ácidas, porque en la reacción ya interviene el HNO3 que es un ácido.

La reivindicación 7, 18, 20 y 23 y sus dependientes no son concisas al utilizar en la etapa E la expresión “oxidación selectiva”, porque no especifica las condiciones de la oxidación.

La reivindicación 13 no es clara porque la reivindicación menciona los heteroátomos N, O y S, pero según la reivindicación independiente 1 los heteroátomos no incluyen el heteroátomo “O”.

La reivindicación 14 no es clara porque incluye el término “mediantela”. Se requiere corregirlo por “mediante la”.



Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

La reivindicación 16 no es concisa porque menciona “(...) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción (G”) con cualquiera seleccionado del grupo que consiste en (i) a (iv) a continuación “para generar un producto final”. Se sugiere incluir el producto final.

3.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

La descripción no es clara porque en la pág. 11 se menciona la letra “M” y dice que “puede ser 1 a 3” pero esta letra no hace parte de las fórmulas estructurales 3 o 4.

La página 83 de la descripción parece incompleta porque al final de esta no se indica los números que identifican los últimos compuestos.

La descripción no es clara cuando se menciona en varias partes (...) cuando el compuesto de fórmula (1) es “A” o es “A” y f (ejemplo en la pág. 4, línea 26; pág 9, línea 20; pág 9, línea 29; pág 10, línea 11) pero en la descripción no se indica a que corresponde “A” y f.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de diciembre de 2014 que corresponde a la fecha de presentación internacional.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. PubChem	“2- (Clorometil) -1-metilbenzo [e] bencimidazol-4, 5-diona; 2- (Clorometil) -1-pentilbenzo [e] bencimidazol-4, 5-diona; 1- bencil-2-(Clorometil) -benzo [e] bencimidazol-4, 5-diona”	05 de diciembre de 2007
D2	WO2008066300	“Naphthoquinone-based pharmaceutical composition for treatment or prevention of diseases involving obesity, diabetes, metabolic syndrome, neuro-degenerative diseases and mitochondria dysfunction diseases”	05 de junio de 2008

El documento D3¹ divulga los compuestos con números CAS 21819810, 21819811 y 21819812.

El documento D2² divulga un compuesto de fórmula (1) (pág. 12), formula (3) (reiv 4, pág.66), composiciones farmacéuticas con un contenido de 0.1 a 1.000 mg del compuesto activo (pág. 43) para tratar la para el síndrome metabólico, obesidad, diabetes entre otros, al igual que los conocidos (pág. 44-45, ejemplos experimentales pág. 52-58,

1 Recuperado de <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/21819810/21819811/21819812>

2https://worldwide.espacenet.com/searchResults?ST=singleline&locale=en_EP&submitted=true&DB=&query=WO2008066300&Submit=Buscar

Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

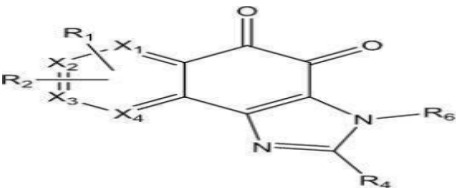
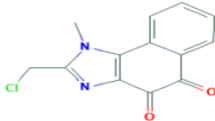
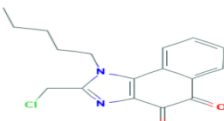
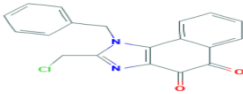
aplicación industrial pág. 62), este documento también divulga métodos de síntesis del compuesto (pág. 24-27).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1 Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto representado por la fórmula (3) y/o fórmula (4) siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable:(...)” (Radicado NC2016/0000484 del 18 de diciembre de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3
 (4) O una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable.	Compuesto 21819810  Compuesto 21819811  Compuesto 21819812 
R¹, R², cada uno es independientemente H R₄ y R₆ cada uno es independientemente alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido. X₁, X₂, X₃ y X₄ cada uno es independientemente CR₁ o CR₂; R¹, R², cada uno es independientemente H.	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 (fórmula 4) habían sido divulgadas previamente en el documento D3, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

La reivindicación dependiente 2 tampoco cumple con el requisito de novedad.

5.2 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

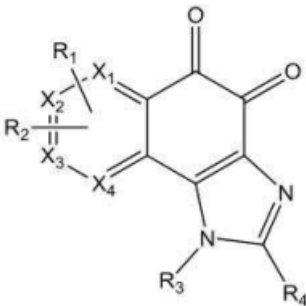
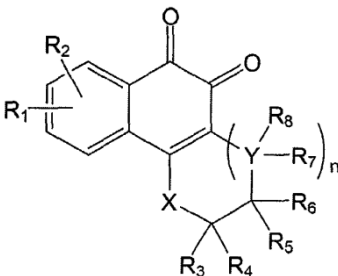
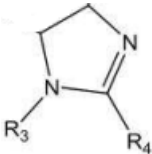
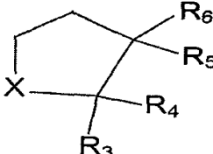
Para las modalidades que son nuevas se realiza el siguiente nivel inventivo:

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto representado por la fórmula (3) y/o fórmula (4) siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable:(...)” (Radicado NC2016/0000484 del 18 de diciembre de 2018).

Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
 (3)	 fórmula (1)
X1, X2, X3, X4 R1 y R2=H, halógeno,-NH2	CH, CH, CH, CH R1 y R2= H, halógeno,-NH2
	n=0 
R3=H	X=NR' R'=H
R4=H, alquilo C1-C9, cicloalquilo C3-C8 sustituido o no.	R3 y R4=H, alquilo C1-C20 cicloalquilo C4-C20. R5 y R6=H

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 (fórmula 3) porque divulga un compuestos de fórmula (1) (pág. 12), fórmula (3) (reiv 4, pág. 66), fórmulas 3a y 3b (reivindicación 10, pág. 69), sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos o isómeros; también sus composiciones farmacéuticas con un contenido de 0.1 a 1.000 mg del compuesto activo (pág. 43) útiles para tratar el síndrome metabólico, obesidad, diabetes; este documento también divulga métodos de síntesis del compuesto (pág. 24-27).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D2 consiste en que los compuestos reclamados son derivados de imidazo-1,2 naftoquinonas, es decir tienen en su estructura un anillo imidazol en lugar de un pirrol.

No se evidencia un efecto asociado a esta diferencia, porque los compuestos reivindicados presentan el mismo efecto para el manejo del síndrome metabólico, obesidad, diabetes, que los conocidos en D2 (pág. 44-45, ejemplos experimentales pág. 52-58, aplicación industrial pág. 62). Adicionalmente, de los ejemplos experimentales, de la descripción de la solitud, se puede observar lo siguiente:

-En el ejemplo 3-3 (compuestos 3 y 13) se afirma que hubo una reducción significativa al administrar dichos compuestos, lo cual no se evidencia en la figura 3 ya que el efecto sobre la reducción de peso, por causa de dichos compuestos, es similar al logrado con el control utilizado en el experimento.

Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

-Además, en el ejemplo 3-7(compuestos 17, 18, 22 y 23) y figura 10 se afirma que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso y cantidades de ingesta de ratones administrados con estos compuestos, se reducen significativamente en algunas secciones en comparación con los controles, lo que para el ejemplo 17 aplica solo en el primer día del ensayo.

-Asimismo, en la figura 14 que representa el resultado del ejemplo 3-11 no se evidencia que los compuestos 38 y 96 reduzcan significativamente el incremento de peso, el cambio de peso ni la ingesta de los ratones.

-Adicionalmente, en el ejemplo 3-12 se observa que el compuesto 33 solo se administró hasta aproximadamente la mitad del tiempo del experimento por lo que no es posible concluir lo afirmado de manera general para los compuestos 1, 33 y 35, en cuanto a que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta se reducen significativamente en algunas secciones.

-En el ejemplo 3-13 también se concluye que hubo una reducción significativa, en las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones, en algunas secciones, lo que no se evidencia para los compuestos 41 y 45.

-También, en el ejemplo-4 se puede concluir que la cantidad administrada de 40 mg/Kg (compuesto del ejemplo 1) no da evidencia (figura 7) de que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones se reduzcan significativamente.

-Finalmente, en el ejemplo-5, al administrar la cantidad de 40mg/Kg del compuesto del ejemplo1 no existe evidencia (figura 9) que se reduzca significativamente el nivel de glucosa y mediciones de hemoglobina glucosilada.

En consecuencia, no se observa un efecto asociado a la diferencia ni que todos los compuestos reivindicados sean activos para tratar el síndrome metabólico, obesidad, diabetes.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de obtener un compuesto alternativo, para tratar el síndrome metabólico, obesidad, diabetes?.

Sin embargo, reemplazar el anillo pirrol por un imidazol en las naftoquinonas conocidas para obtener el compuesto de fórmula (3), está sugerido en el documento D2 mediante las fórmulas 3a y 3b (reivindicación 10, pág. 69), ya que se conoce que es posible cambiar el C de Y, por un átomo de N de acuerdo al isosterismo clásico³ (Pág. 29, tabla 2.2, 2.a.)

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



Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

con el propósito de lograr una mejora relacionada, por ejemplo, con la actividad de los compuestos.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a reemplazar un átomo de C en el anillo pirrol de las fórmulas 3a y 3b del documento D2 de acuerdo con el conocimiento de isosterismo clásico, para así llegar al objeto de formula (3) de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona métodos de síntesis de los compuestos (pág. 24-27) y la composición que los comprende (reiv 1, fórmula 1; reiv 4, fórmula 3).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 7 a 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de formula (3) de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. PubChem	1 y 2	Novedad
D2	WO2008066300	1-2, 7-27	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante afirma que supera la Novedad frente al documento D1.

Esta Oficina aclara que no obstante con el nuevo capítulo presentado en la respuesta al oficio 9730 se supera la falta de novedad con respecto al documento D1, algunas reivindicaciones del capítulo estudiado en el presente oficio no son nuevas comparadas con el documento D3, como se puede apreciar en el numeral 5.1 del presente oficio.

Argumentos respecto a D2

El solicitante sostiene que D2 enseña las estructuras de los compuestos de fórmula (Ia) y los compuestos identificados como 6, 7, 8, 9 que son totalmente diferentes a la del compuesto reivindicado. Manifiesta, además, que el solicitante ha realizado un experimento *in vitro* e *in vivo* entre el ejemplo 1 (punto 6 de la respuesta) y el beta-lapachon (estructura similar al compuesto de D2); con un resultado *in vitro* de disminución del nivel de lactato intracelular. Así mismo, *in vivo* presenta dos gráficos (punto 7 de la respuesta) donde en el primero se compara el compuesto del ejemplo 1 con el beta-

Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

lapachon y un control, que registra la velocidad de ganancia de peso de los animales de experimentación y en el segundo gráfico, se compara el compuesto del ejemplo 1 con el beta-lapachon y un control, que registra el peso corporal de los animales de experimentación.

Esta Oficina aclara que, primero, la estructura de los compuestos de D2 no son idénticas a la del compuesto reivindicado por lo que no afecta la novedad del compuesto reclamando pero como se observa en el numeral 5.2 este documento sí revela compuestos muy cercanos al objeto reivindicado; segundo, el solicitante no realizó la comparación del compuesto 1 de la solicitud, 2-isopropil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona, con los compuestos más cercanos, comprendidos en el documento D2, por lo que no se puede concluir que exista nivel inventivo en los compuestos reivindicados, tomando en cuenta también los resultados registrados en las figuras de algunos ejemplos experimentales como se explicó en el numeral 5.2.

El solicitante argumenta que la invención es nueva y no es obvia en vista de D1 y D2.

Esta Oficina aclara que, como se explicó al inicio de la respuesta a los argumentos del solicitante, el solicitante superó la falta de novedad de la materia reivindicada respecto del documento D1, sin embargo existe el arte previo (D3) que aún afecta la novedad de dicha materia. En cuanto a la no obviedad, el análisis de nivel Inventivo no se realizó con los documentos D1 y D2 como se puede apreciar en el numeral 5.2 de este oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° **3675** de **1 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2016/0000484



Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2016/0000484		1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/KR2014/013040		30 de diciembre de 2014							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30/12/2014						X			
Solicitante									
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-27
Palabras clave utilizadas	-Estructura -Metabolic and Syndrome -Imidazole and Naphthoquinone and disease. -Obesity and Naphthoquinone
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61P 3/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	Fouchard, D.M.D, et al	04/2004	-	-	A
	NCBI	05/12/2007	1 y 2	Compuestos: 21819810, 21819811, 21819812	X
	Mustafa, A .et al	09/03/1956	-	-	A
	JP 2006-135144	25/05/2006	-	-	A
Espacenet	WO2008066300	05/06/2008	1-2 y 7-27	fórmula (1) (pág. 12), fórmula (3) (reiv 4, pág. 66), fórmulas 3a y 3b (reivindicación 10, pág. 69), (pág. 43), (pág. 44-45, ej. exp. pág. 52-58, aplicación industrial pág. 62), métodos de síntesis (pág. 24-27).	Y

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	*Fouchard, D.M.D, et al. (April 2004). Synthesis of Imidazole Analogues of the Oxidation-Reduction Cofactor Pyrroloquinoline Quinone (PQQ). <i>The Journal of Organic Chemistry</i> . 69 (7), 2626-2629.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	**National Center for Biotechnology Information. PubChem. Recuperado de http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/21819810/21819811/21819812
O	***Mustafa, A .et al (March 9, 1956). Photochemical Addition and Photochemical Dehydrogenation Reactions in Sunlight. <i>Journal of American Chemical Society</i> . 78 (17), 4306-4309.
Apellido, A. A. (Fecha). Título del	

Oficio N° 3675 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2016/0000484

artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 16/01/2020.	
Examinador: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER	