

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 17160

Ref. Expediente N° NC2016/0002639

Señor(a)  
PFIZER INC.  
patents@olartemoure.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

|                                     |                     |                               |   |             |  |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|-------------|--|
| Patente de Invención                | PT                  | Patente de Modelo de Utilidad |   |             |  |
| Vía Nacional                        |                     |                               |   |             |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | PCT                 | Capítulo I                    | X | Capítulo II |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/IB2015/051988   |                               |   |             |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 18 de marzo de 2015 |                               |   |             |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                                                                                      |                         |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Descripción       | NC2016/0002639                                                                       | 3 de octubre de 2016    |
| Reivindicaciones: | NC2016/0002639                                                                       | 3 de octubre de 2016    |
|                   | NC2016/0002639                                                                       | 12 de diciembre de 2016 |
| Prioridad(es):    | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/973,436<br>Fecha: 1 de abril de 2014. |                         |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Oficio N° 17160

Ref. Expediente N° NC2016/0002639

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

#### 4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19 del capítulo reivindicatorio (Bajo el No. NC2016/0002639, del 12 de diciembre de 2016).

Título de la solicitud: “CROMENO Y 1,1A,2,7B–  
TETRAHIDROCICLOPROPA[C]CROMENO PIRIDOPIRAZINADIONAS  
NOVEDOSAS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos derivados de cromeno y ciclopropacromeno piridopirazinadiona, adecuados para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/04, A61K 31/4985, A61P 25/28.

#### 5. De la solicitud de patente

##### Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 11, 13 y 16 no es concisa porque presenta términos tales como: “heteroarilo (5 a 14 miembros) que contiene 1-3 heteroátomos”, “heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros)”, “Xi) un heteroarilo de (5 a 6 miembros) que contiene 1-2 heteroátomos; Xii) un heteroarilo de (6 miembros) que contiene 1-2 heteroátomos; o Xiii) un heteroarilo de (5 miembros) que contiene 1-2 heteroátomos”, con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones que no tienen sustento en la descripción. Se requiere mencionar a qué tipo de heteroátomos se está refiriendo en cada caso, de conformidad con lo sustentado en la descripción.

#### 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente de prioridad: 1 de abril de 2014, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 17160

Ref. Expediente N° NC2016/0002639

| Ítem | Documento    | Título                                                                                                                                                | Fecha de Presentación |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | WO2013171712 | “Substituted 3, 4 - dihydro - 2h - pyrido [1, 2 -a] pyrazine - 1, 6 - dione derivatives useful for the treatment of (inter alia) alzheimer's disease” | 21/Noviembre/2013     |

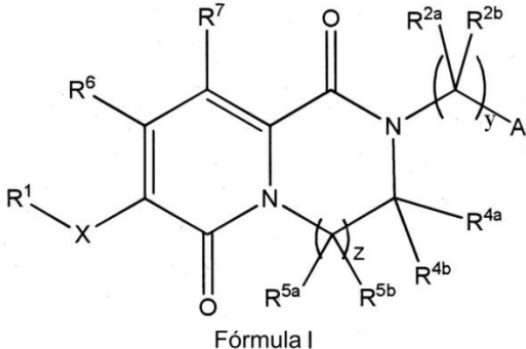
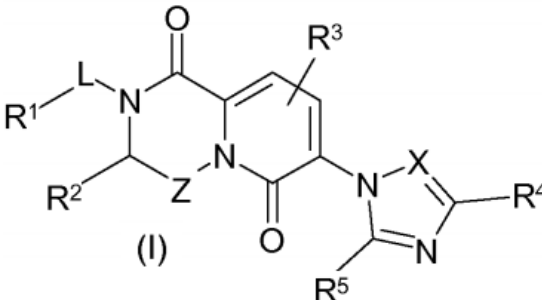
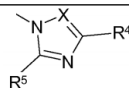
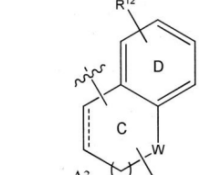
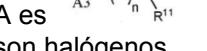
El documento D1<sup>1</sup> divulga derivados sustituidos de 3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a] pirazin-1,6-diona, útiles como moduladores de gamma secretasa y por tanto adecuados contra enfermedades neurodegenerativos y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:...*” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (Bajo el No. NC2016/0002639, del 12 de diciembre de 2016).

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

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                         | D1                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Fórmula I</p>                                                                                                                                               |  <p>(I)</p>                                |
| z es 1 y R <sup>5a</sup> y R <sup>5b</sup> son H                                                                                                                                                                                                   | Z es metileno                                                                                                                  |
| R <sup>4a</sup> y R <sup>4b</sup> son H                                                                                                                                                                                                            | R <sup>2</sup> es H                                                                                                            |
| R <sup>6</sup> y R <sup>7</sup> son H                                                                                                                                                                                                              | R <sup>3</sup> es H                                                                                                            |
| X es heteroarilo (5 a 14 miembros) que contiene 1-3 heteroátomos                                                                                                                                                                                   |  <p>R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H</p> |
| R <sup>4a</sup> y R <sup>4b</sup> son H; y es 1.                                                                                                                                                                                                   | No menciona sino un enlace covalente                                                                                           |
|  <p>A es  ; donde W es C y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son halógenos</p> | Ar es un sistema de anillo seleccionado de naftalenilo, entre otros, opcionalmente sustituido con halógenos                    |

<sup>1</sup>URL:[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2013171712A1&K=C=A1&FT=D&ND=&date=20131121&DB=&locale=en\\_EP#](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2013171712A1&K=C=A1&FT=D&ND=&date=20131121&DB=&locale=en_EP#)

Oficio N° 17160

Ref. Expediente N° NC2016/0002639

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados sustituidos de 3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a] pirazin-1,6-diona, útiles como moduladores de gamma secretasa y por tanto adecuados contra enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1, consiste exclusivamente en el enlazador entre el anillo naftaleno y el anillo farmacofórico principal.

El efecto que logra el incluir “esta característica” es que se obtienen compuestos moduladores de gamma secretasa y por tanto adecuados contra enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener compuestos derivados de cromeno y ciclopropacromeno piridopirazinadiona, adecuados para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, por modulación de gamma secretasa, alternativos a los ya revelados en el estado del arte.

Además de lo ya mencionado, el documento D1 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. En dicho documento del estado del arte se revelan derivados sustituidos de 3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a] pirazin-1,6-diona, útiles como moduladores de gamma secretasa y por tanto adecuados contra enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, en donde el enlazador puede ser un enlace covalente o un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcanodiilo.

Al realizar una revisión de la actividad de los compuestos de la presente invención, que se presentan en la tabla 8 (Ejemplos 1-66), no se evidencia que con la variación estructural propuesta se le otorgue una superioridad o ventaja frente a los compuestos similares que se conocían en el documento D1 (frente a la tabla 3 de D1). Es más, no se realizó una comparación que permita observar el nivel inventivo de la presente invención.

En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes de compuestos conocidos 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 las sustituciones de anillos conocidos, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales <sup>2</sup>, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, 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 LD<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> o el EC<sub>90</sub> a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la

<sup>2</sup> **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

Oficio N° 17160

Ref. Expediente N° NC2016/0002639

posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención simplemente se propone una variación en un enlazador, pero que como se vio anteriormente, dicha modificación no demostró un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido modificar el enlazador del anillo principal a la posición de A, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 19 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

### 8. Conclusión

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2013171712 | 1 a 19                     | Nivel Inventivo      |

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

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,

Oficio N° 17160

Ref. Expediente N° NC2016/0002639



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
**DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)**

Elaborado: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ  
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ