

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

Señor(a)
MERCK SHARP & DOHME CORP.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADOS DE CROMANO, ISOCROMANO Y DIHIDROISOBENZOFURANOS COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS NEGATIVOS DE MGLUR2, COMPOSICIONES Y SU USO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/053155

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 25 de septiembre de 2017.

PRIORIDAD: US 62/400,150 27 de septiembre de 2016.

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 24 de septiembre de 2020, bajo el número NC2019/0002673, 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 26 del radicado N° NC2019/0002673 del 24 de septiembre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos moduladores del receptor metabotrópico de glutamato 2 (mGluR2) para el tratamiento del Alzheimer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto, derivado de cromano/isocromano/dihidrobenzofurano como modulador del receptor metabotrópico de glutamato 2 (mGluR2) para el tratamiento del Alzheimer.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de septiembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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



Oficio N° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2016029454	“Tetrahydronaphthyridine derivatives as mglur2-negative allosteric modulators, compositions, and their use”	3 de marzo de 2016
D2	US2008207666	“Substituted pyrano[2,3-B]pyridine derivatives as cannabinoid-1 receptor modulators”	28 de agosto de 2008

El documento D1¹ divulga derivados de tetrahidronaftiridina son útiles como antagonistas no competitivos de mGluR2, o moduladores alostéricos negativos de mGluR2 (NAM), y pueden ser útiles en métodos para tratar a una persona que los necesita para enfermedades en las que el receptor mGluR2-NAM desempeña un papel causal, como la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia y otros trastornos del estado de ánimo, trastornos del dolor y trastornos del sueño (resumen; pág. 2; pág. 76-80, tabla 1-1; pág. 104-105, tabla 7-1; pág. 122-123; reivindicaciones).

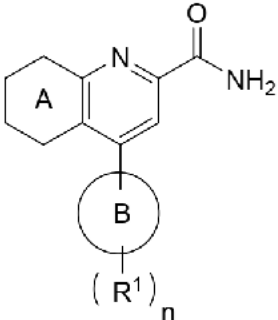
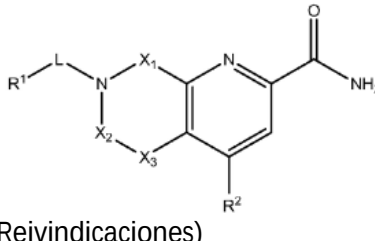
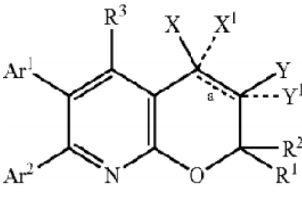
El documento D2² divulga compuestos de la fórmula estructural (I) derivados de pirano[2,3-b]piridina, son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor Cannabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor CB1. Estos compuestos son útiles como fármacos de acción central en el tratamiento de psicosis, déficits de memoria, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento de la enfermedad de Huntington y esquizofrenia (Resumen, reivindicaciones).

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

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I) (...)” (Radicado N° NC20190002673 del 24 de septiembre de 2020).

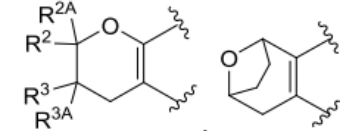
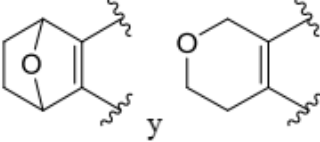
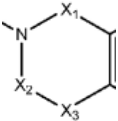
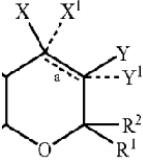
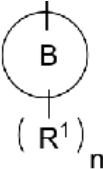
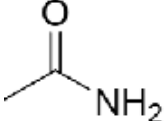
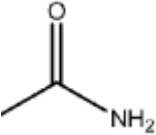
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto de fórmula (I) (resumen; pág. 2; pág. 76-80, tabla 1-1; pág. 104-105 tabla 7-1; pág. 122-123; reivindicaciones)	Un compuesto de fórmula (I) (Resumen, reivindicaciones)
	 (Reivindicaciones)	 (Reivindicaciones)

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016029454A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20160303&DB=&locale=en_EP
²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008207666A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080828&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

A=   R²= H, ciclopropilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₍₁₋₄₎OH, alquilo C₍₁₋₄₎-OCH₃, halogenoalquilo C₁₋₄) (...) R^{2A}= H, metilo R³= H, metilo	 X¹= C(R^{X1})₂- CHciclopropilo, CHciclobutilo X²= C(R^{X2})₂-, CHciclopropilo, CHciclobutilo, donde X² es H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ X³= C(R^{X3})₂- donde X³ es H, alquilo C₁₋₄, fluoro (Reivindicaciones)	 X= H, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (...) X¹= H, halógeno, alquilo C₁₋₆ R¹= H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, C(O)O-R^e (...) R²= alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, C(O)OR^e, OR^e, (...) Y= H, halógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)-R^e Y¹= H, halógeno, alquilo C₁₋₆ (Reivindicaciones)
 B= fenilo, heteroarilo, cicloalquilo-(C₅₋₆) y cicloalquenilo (C₅₋₆) R¹= halógeno, CN, OH, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, O-halogenoalquilo C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N-alquilo (C₁₋₆)₂, C(O)O-alquilo C₁₋₆, fenilo n=0, 1, 2, 0 3 con la condición de que el valor de n no supere el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo B	R²= fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; son sustituidos o no sustituidos por: 1-3 R^{2A} Dode R^{2A}= halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropil, ciclobutilo, NH₂, C(O)NH₂, C(O)(CH₃)₂, S(O)₂alquilo C₁₋₄, CH₂OH, CH₂CH₂OH, NH(CO)CH₃, oxadiazol, triazol, pirazol (Reivindicaciones)	R³= H, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, cicloalquilo C₃₋₇ (Reivindicaciones)
	 (Reivindicaciones)	Ar²= arilo, heteroarilo, donde arilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de R⁶ y R⁷ (Reivindicaciones)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto de fórmula (I) como derivados de tetrahidronaftiridina y que son útiles como antagonistas no competitivos de mGluR2, o moduladores alostéricos negativos de mGluR2 (NAM), y pueden ser útiles en métodos para tratar a una persona que los necesita para enfermedades en las que

Oficio N° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

el receptor mGluR2-NAM desempeña un papel causal, como la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia y otros trastornos del estado de ánimo, trastornos del dolor y trastornos del sueño (resumen; pág. 2; pág. 76-80, tabla 1-1; pág. 104-105, tabla 7-1; pág. 122-123; reivindicaciones).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en un oxígeno en el anillo fusionado con la piridina.

No se evidencia un efecto asociado al incluir un oxígeno en el anillo fusionado con la piridina, puesto que al comparar los resultados de IC50 para inhibir la actividad de mGluR2 de la solicitud frente al arte anterior, se observan resultados similares (Descripción, pág. 129 y 130; D1: pág. 122-123).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo, inhibidor de mGluR2, para el tratamiento del Alzheimer?

Sin embargo, el incluir un oxígeno en el anillo fusionado con la piridina para obtener el compuesto derivado bicíclico de pirano (o furano) piridin-carboxamida, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos de pirano[2,3-b]piridina, los cuales tienen un oxígeno en el anillo fusionado con la piridina y dichos compuestos tienen actividad para el tratamiento del Alzheimer (Resumen, reivindicaciones).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un oxígeno en el anillo fusionado con la piridina del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona compuestos específicos que mencionan varios de los sustituyentes de los compuestos de las reivindicaciones dependientes de la presente solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9, 11, así como 10, 12 a 26 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9, 11, así como 10, 12 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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
D1	WO2016029454	1 a 26	Nivel inventivo
D2	US2008207666	1 a 26	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) La presente invención difiere de D1 en la estructura

Oficio N° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

central de sus compuestos, por un lado, D1 describe compuestos con un núcleo bicíclico que comprende un anillo de piridilo... fusionado a un anillo de piperidina; por el contrario la estructura del compuesto de presente solicitud tiene un anillo tetrahidropirano fusionado a un anillo piridilo, con el átomo de oxígeno del tetrahidropirano en varios lugares (...)"

Se aclara que si bien los compuestos de D1 no mencionan un anillo de tetrahidropirano fusionado con un anillo de piridilo, los compuestos están dirigidos a la modulación del receptor mGluR2, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia y otros trastornos del estado de ánimo, trastornos del dolor y trastornos del sueño (resumen; pág. 2; pág. 76-80, tabla 1-1; pág. 104-105, tabla 7-1; pág. 122-123; reivindicaciones), igual que los compuestos de la presente solicitud.

El solicitante afirma que *"(...) D1 reclama 122 compuestos donde no enseña, menciona o digiere el reemplazo de nitrógeno por el oxígeno en el anillo de piperidina para el desarrollo de un pirano (o furano) logrando la presente invención una inhibición para mGluR2 que alcanza valores de IC50 entre 6nM y 536 nM (...)"*

Se aclara que los compuestos del documento D1 también son moduladores de mGluR2 y en la tabla de valores de IC50 (pág. 122, 123) se observan datos muy semejantes a los mostrados por los compuestos de la presente solicitud, por lo que se reitera que no hay un efecto distinto o inesperado al conocido en D1.

Argumentos respecto a D2

El solicitante señala que *"(...) D2, divulga compuestos con un núcleo bicíclico que comprende un anillo piridilo condensado con un anillo tetrahidropirano, pero difiere de los compuestos de la presente invención en que no proporciona el grupo amida obligatorio en el anillo piridilo (...)"*.

Se aclara que el documento D2 es el complementario al documento D1, en el análisis realizado, se observó que el documento D2 se refiere a compuestos pirano[2,3-b]piridina, los cuales tienen un oxígeno en el anillo fusionado con la piridina y tales compuestos tienen actividad para el tratamiento del Alzheimer (Resumen, reivindicaciones), por lo que se reitera que ya estaba divulgada en el estado de la técnica la diferencia estructural con respecto al documento D1.

El solicitante indica que *"D2 se dirige a un blanco terapéutico diferente, particularmente a receptores cannabinoides que difieren completamente de la presente invención que están diseñados para modular mGluR2"*.

Aunque los compuestos del documento D2 están dirigidos para ejercer su acción, hacia un receptor diferente, lo cierto es que la actividad es la misma a la de los compuestos de la presente solicitud, son compuestos estructuralmente similares y pertenecen al mismo campo técnico. Igualmente se reitera que las enseñanzas de este documento complementan al documento D1 en cuanto a que D2 revela compuestos que presentan un oxígeno en un anillo fusionado con un anillo de piridina, tal como se encuentra en los compuestos de la presente solicitud (Resumen, reivindicaciones).

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante reitera que *"(...) la persona medianamente versada en la materia, de la lectura de D1 y D2 no hubiera estado motivada a incluir un oxígeno en el anillo*



Oficio N° **14283** de **19 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

fusionado con la piridina de D2 en el compuesto de D1 y obtener los efectos técnicos novedosos y superiores de la presente solicitud (...)”.

Se reitera que contrario a lo que afirma el solicitante, los documentos D1 y D2 sí sugieren los compuestos de la presente solicitud, así como la solución al problema técnico planteado, por lo cual los compuestos reivindicados resultan obvios para la persona medianamente versada en la materia y derivados del estado de la técnica.

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° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002673		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/053155		25 de septiembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
27/09/2016				X					
Solicitante									
MERCK SHARP & DOHME CORP.									
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	1-26
Palabras clave utilizadas	pyranopyridine carboxamide chromane deriv prepn mGluR2 neg allosteric modulator; prepn pyranopyridine carboxamide isochromane deriv mGluR2 neg allosteric modulator; epoxycycloheptapyridine carboxamide dihydroisobenzofuran deriv mGluR2 neg allosteric modulator Alzheimers
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 491/04, C07D 491/18, A61K 31/436, A61P 25/00
	CPC:

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	WO2016029454	03/03/2016	1-26	Resumen; pág. 2; pág. 76-80, tabla 1-1; pág. 104-105, tabla 7-1; pág. 122-123; reivindicaciones	Y
Patbase	US2005085476		-	-	A
	US207183342		-	-	A
	WO19145729		-	-	A
	WO19103070		-	-	A
	WO19014305		-	-	A
	WO2011065700		-	-	A
Espacenet	US2008207666	28/08/2008	1-26	Resumen, reivindicaciones	Y
STN	US7999107	16/08/2011	-	-	A
	CA2863228	25/07/2013	-	-	A
	WO2008094473	7/08/2008	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista.					

Oficio N° 14283 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0002673

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: (21/06/2020)	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	