

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

Señores

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPUESTOS DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRIDO[4,3-B][1,4]OXACINONA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE MAGL”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/071522

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de agosto de 2019.

PRIORIDAD: 13/08/2018, EP 18188679.7

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 16 de febrero de 2023 bajo el número NC2020/0015862, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevos compuestos inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL) para el tratamiento o prevención de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y trastornos mentales.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de fórmula (I) inhibidores de MAGL.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de febrero de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 7 no son concisas porque las definiciones de A, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de agosto de 2018, 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP3279191	“Heterocyclic compound”	7 de febrero de 2018
D3	Korhonen, J. et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>	“Piperazine and piperidine carboxamides and carbamates as inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL)”	Septiembre de 2014

D1¹ divulga un compuesto derivado de benzoxacin-3-ona que tiene una acción inhibidora de MAGL, que se espera que sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos de ansiedad, dolor, epilepsia, depresión y similares (Resumen; Pág. 80-90; Reivindicaciones).

D2² divulga compuestos derivados de piperazina y piperidina carboxamidas y carbamatos como inhibidores de amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL) (Resumen; Introducción, Fig. 1, Pág. 6695, Esquema 2, Pág. 6696; esquema 3, pág. 6696; tabla 1 y tabla 2, Pág. 6697; tabla 4, Pág. 6700; conclusiones, Pág. 6700).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=3279191A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20180207&DB=&locale=en_EP

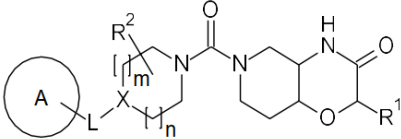
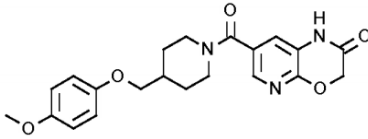
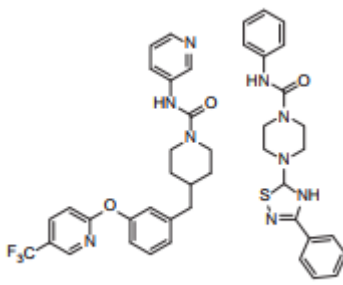
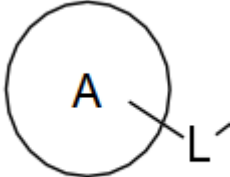
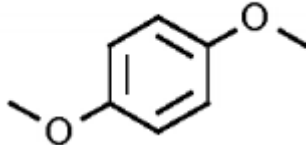
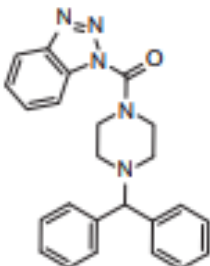
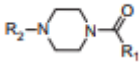
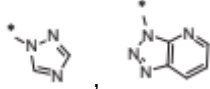
²Korhonen, J. et al. (2014). Piperazine and piperidine carboxamides and carbamates as inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 22(23). Pp. 6694-6705. DOI:10.1016/j.bmc.2014.09.012. t.ly/ZvqI

Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

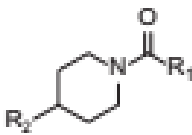
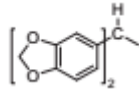
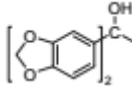
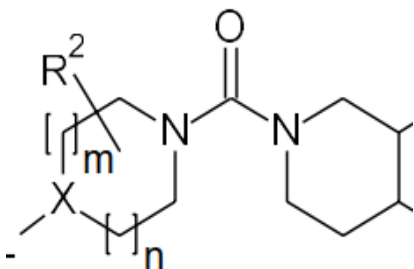
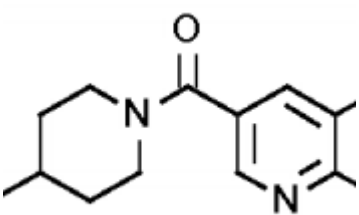
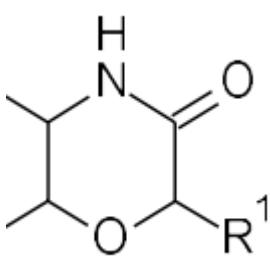
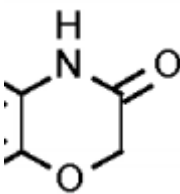
6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0015862 del 16 de febrero de 2023) refiere a: “Un compuesto de la fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un compuesto de la fórmula (I): 	 (Resumen; Pág. 80-90; Reivindicaciones)	 PF-3845 JNJ-1661010
 A es arilo C6-C14 sustituido con R10, R11 y R12; heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R13, R14 y R15; y heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R16, R17 y R18; cicloalquilo C3-C10 sustituido con R22 y L se selecciona entre -C≡C-, -CHR4-NR5-CH2-, -NR5-CH2-CHR4-, -NR5-CHR4-CH2-, -CH2-NR5-CHR4-, - (CR6R7)p-C(O)-NR8-, -C(O)-NR8-(CR6R7)p-, -(CR6R7)p-NR8-C(O)-, -NR8-C(O)-(CR6R7)p-, -(CH2)qNR9-, -NR9-(CH2)q-, -S-, -S(O)-, -SO2-, -SCH2-, -CH2S-, -S(O)CH2-, -CH2S(O)-, -SO2CH2- y -CH2SO2-, o L se selecciona entre NR5-CH2-CHR4-, -NR5-CHR4-CH2- y -NR8-C(O)-(CR6R7)p-; cada uno de p y q se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2	 (Pág. 81, Ex. N° 5)	 ML30 (Fig. 1, Pág. 6695)  R¹ es  (Tabla 1, Pág. 6697)

Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

Cada uno de R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo C1-6, haloalquil C1-6-CH(OH)–, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6-alquilo C1-6, haloalcoxi C1-6, SF5, alquilsulfonilo C1-6, cicloalquilo C3-10, cicloalquilo C3-10 sustituido con R¹⁹, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R²⁰, heteroarilo de 5 a 14 miembros, arilo C6-C14 y haloarilo C6-C14		 R¹ es:  R² es:  
 X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona entre 0, 1 y 2; o X es N; m es 1, n es 1 o 2; R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆		
 R1 es hidrógeno o alquilo C1-6		No menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto derivado de benzoxacin-3-ona que tiene una acción inhibidora de MAGL, que se espera que sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos de ansiedad, dolor, epilepsia, depresión y similares (Resumen; Pág. 80-90; Reivindicaciones).

Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la unión de 1-(piperidin-1-carbonil) a un anillo con nitrógeno.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo con nitrógeno unido al grupo 1-(piperidin-1-carbonil) proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la actividad como inhibidor de MAGL para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas ya había sido previsto en dicho documento (Resumen).

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 proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir un anillo con nitrógeno unido al grupo 1-(piperidin-1-carbonil) no hace que cambie la actividad de los compuestos, se conserva el grupo farmacofórico y la actividad está dirigida hacia los mismos tratamientos con el mismo mecanismo inhibiendo MAGL, tal como se puede observar con el documento D3 que divulga compuestos específicos derivados de piperazina y piperidina carboxamidas y carbamatos como inhibidores de amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL) con actividad demostrada (Resumen; Introducción, Fig. 1, Pág. 6695, Esquema 2, Pág. 6696; esquema 3, pág. 6696; tabla 1 y tabla 2, Pág. 6697; tabla 4, Pág. 6700; conclusiones, Pág. 6700). Adicionalmente, este tipo de compuestos ya eran conocidos por su actividad como inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL)³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anillo con nitrógeno unido al grupo 1-(piperidin-1-carbonil) del D3 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 y con la misma actividad. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos (Reivindicación 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 así como la 11 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 carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP3279191	1 a 11	Nivel inventivo
D3	Korhonen, J. et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>	1 a 11	Nivel inventivo

³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074552112001081>

Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, indica que se realizaron cambios especialmente sobre el anillo A y los grupos R6 y R7. Aclara que con los ajustes realizados en el anillo A, se han modificado los sustituyentes R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta claridad y concisión en el capítulo reivindicatorio aún continúa siendo pertinente, en la medida que los grupos A, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección, adicionalmente, caen dentro del estado de la técnica.

En lo referente a los argumentos del solicitante con respecto al nivel inventivo, señala que el documento D1, *“el anillo D junto con el anillo de 5 miembros con que está fusionado forman un grupo de naturaleza aromática... este documento no ofrece ninguna enseñanza que motive a la persona versada en la materia a sustituir dicho grupo aromático con un grupo no aromático completamente distinto, como lo es el núcleo no aromático de hexahidropiridooxazina de los compuestos de esta invención (...)”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, si bien el documento D1 no menciona un anillo hexahidropiridooxazina, no obstante, el resto de las características técnicas de las macromoléculas de la presente solicitud sí las revela, además, los compuestos de la presente solicitud conservan la misma actividad de los compuestos revelados anteriormente en el documento D1. Es decir, no hay una ventaja técnica de los compuestos reivindicados frente a lo que ya estaba en el estado de la técnica.

En lo referente a los argumentos del solicitante en relación con el documento D2, indica que: *“D2 se relaciona con la necesidad de proporcionar inhibidores de la PI3K que puedan ser usados en el tratamiento de múltiples condiciones como desórdenes autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedad alérgicas, inmunopatologías asociadas a enfermedades o infecciones, enfermedades de las vías aéreas, rechazo de trasplantes, o cáncer... los compuestos de D2 son completamente distintos a los de esta invención (...)”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que se hizo una revisión nuevamente de las enseñanzas del documento D2 y teniendo en cuenta los ajustes al capítulo reivindicatorio y los argumentos del solicitante, se evidenció que, en efecto, el documento D2 no es relevante para el presente estudio. Sin embargo, se reitera que los compuestos de la presente solicitud sí presenta grandes semejanzas con lo publicado en el estado de la técnica y esto se evidencia con las enseñanzas del documento D1, asimismo, se ha encontrado el documento D3 que revela compuestos específicos inhibidores de MAGL que presentan en su sistema estructural un anillo con nitrógeno unido al grupo 1-(piperidin-1-carbonil), con excelentes resultados en cuanto a su actividad. Por lo tanto, se reitera que la solución al problema técnico planteado por la presente solicitud ya había sido sugerida por los documentos D1 y D3, igualmente, las macromoléculas de la presente solicitud resultan obvias y derivadas evidentemente del estado de la técnica⁴, en este sentido, se reitera que no tienen nivel inventivo.

4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20099888/>



Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015862		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/071522		12 de agosto de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
13/08/2018				X					
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
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				1-11					
Palabras clave utilizadas				MONOACYLGLYCEROL LIPASE INHIBITOR; MAGL; HEXAHYDRO PYRIDO OXAZIN-3-ONE; HETEROCYCLIL PYRIDO OXAZIN; CANCER; NEURODEGENERATIVE DISEASES; PIPERIDINE-1-CARBONYL; ENDOCANNABINOID					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 498/04, A61K 31/5365, A61P 25/06, A61P 25/08, A61P 25/16, A61P 25/28, A61P 25/24, A61P 35/00				
				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⁾	
SIPI	NC2022/0002000	24/02/2022	-	-				A	
	NC2021/0002382	24/02/2021	-					X, P	
ISA/WIPO	EP3279191	7/02/2018	1-11	Resumen; Pág. 80-90; Reivindicaciones				Y	
Patbase	US2015018335	15/01/2015	-	-				A	
	WO2017087858	26/05/2017	-	-				A	
	WO2017087863	26/05/2017	-	-				A	
	WO2018002220	4/01/2018	-	-				A	
	US201427015	18/09/2014	-	-				A	
Pubchem	Korhonen, J. ⁽¹⁾	16/09/2014	1-11					Y	
Googlepatent	WO2014102630	3/07/2014	-	-				A	
	US2013046097	21/02/2013	-	-				A	
	US2010280240	4/11/2010	-	-				A	
EPO	WO2013093849	27/06/2013	-	-				A	
ISA	Chang, J. et al ⁽²⁾	25/05/2012	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		⁽²⁾ Chang, J. et al. (2012). Highly Selective Inhibitors of Monoacylglycerol Lipase Bearing a Reactive Group that Is Bioisosteric with Endocannabinoid Substrates. <i>Chemistry & Biology</i> , 19(5). pp 545-547 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074552112001081 ⁽¹⁾ Korhonen, J. et al. (2014). Piperazine and piperidine carboxamides and carbamates as inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH) and							



Oficio N° 6349 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015862

O	monoacylglycerol lipase (MAGL). <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> . 22(23). Pp. 6694-6705. DOI:10.1016/j.bmc.2014.09.012. t.ly/ZvqI
Apellido, A. A. (Fecha). Título del 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: (18/03/2023)	

