

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

Señores
NOVARTIS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “DERIVADOS DE 2-AZASPIRO[3,4]OCTANO COMO AGONISTAS DE M4”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/059430.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de octubre de 2020.

PRIORIDAD: US, 62/912,980, 09 de octubre de 2019.

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:

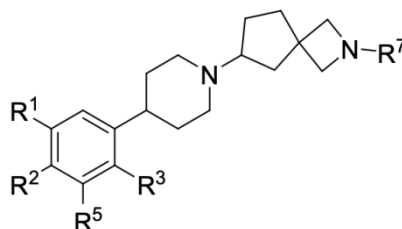
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 05 de abril de 2022 bajo el número NC2022/0004342, 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 desarrollar nuevos compuestos que actúen como agonistas selectivos del receptor muscarínico M4, con el fin de tratar afecciones, enfermedades y trastornos relacionados con dicho receptor, incluyendo psicosis, trastornos del movimiento hiperkinético, disfunción cognitiva y trastornos por uso de sustancias, minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios colinérgicos asociados a terapias previas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea la provisión de compuestos derivados de 2-azaspiro[3,4]octano de fórmula (I), así como composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso para el tratamiento de dichas afecciones.



(I)

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 05 de abril de 2022 bajo el radicado N° NC2022/0004342.

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

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. (...)"

Esta oficina informa que las reivindicaciones 1 y 18 no son concisas, ya que las definiciones de los radicales R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ comprenden un número muy extenso de alternativas, así como sus posibles sustituyentes, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Particularmente, se observa que:

- En R³, las alternativas incluyen grupos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y -OR⁴, con sustituyentes adicionales de diversa naturaleza, lo que genera un espectro prácticamente ilimitado de opciones.
- En R⁴ y R⁶, las definiciones comprenden numerosas posibilidades (incluyendo distintos tipos de halógenos, cadenas alquílicas con sustituyentes variados, heterociclos y arilos) sin limitar el tipo y posición de los sustituyentes, ni el número o tipo de heteroátomos en los anillos.
- En R⁷ y R⁸, se recurre a términos amplios como "heteroarilo" o "heterocicloalquilo" sin especificar los heteroátomos que los conforman ni el número de estos dentro del anillo, lo que dificulta determinar con precisión el alcance de la protección solicitada.

En consecuencia, la amplitud de las definiciones de los radicales contempla un sinnúmero de opciones que no se encuentran sustentadas en la descripción. 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.

Esta Oficina informa que, la reivindicación 19 no es concisa, porque se observa que dicha reivindicación esta formalmente redactada como independiente, sin embargo, su contenido técnico no difiere sustancialmente del de la reivindicación 1, y no introducen una categoría diferente de invención frente a la reivindicación principal. Por tanto, se sugiere replantear la reivindicación 19 como una reivindicación dependiente de la reivindicación 1 o, reclamar únicamente las características preferentes del grupo inventivo de la reivindicación 1, en reivindicaciones dependientes de esta.

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que las reivindicaciones 2, 3, 19, 20 y 21 hacen referencia a compuestos en forma de "estereoisómeros" o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, mientras que la reivindicación 1, de la cual dependen o a la que hacen referencia, no contempla expresamente la protección de dichos estereoisómeros. Esta falta de coherencia entre las reivindicaciones impide establecer con precisión el alcance de la protección solicitada y genera ambigüedad sobre si los estereoisómeros forman parte del objeto reivindicado desde la reivindicación independiente. Por lo tanto, se sugiere ajustar la redacción de la reivindicación 1 para incluir explícitamente la protección a los estereoisómeros, o bien, modificar las reivindicaciones dependientes 2, 3, 19, 20 y 21 de forma que guarden correspondencia técnica y jurídica con la reivindicación de la cual dependen.

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo así lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Particularmente, si bien se reivindicán múltiples compuestos definidos por la Fórmula (I) y sus derivados, con sustituyentes R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ que contemplan un número muy amplio de alternativas, la descripción únicamente ejemplifica y caracteriza experimentalmente un número limitado de estos compuestos. No se presenta evidencia que sustente que las variaciones estructurales ampliamente definidas, especialmente en grupos como R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸, mantengan una actividad biológica comparable, en este caso como agonistas selectivos del receptor muscarínico M4. En el campo de los compuestos farmacéuticos, cambios en la naturaleza o posición de sustituyentes pueden afectar de manera significativa la afinidad y selectividad sobre el receptor objetivo, por lo que no es posible asumir que todos los derivados propuestos conserven el mismo perfil de actividad sin evidencia que lo respalde.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 09 de octubre de 2019, 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	WO2019183636	“Piperazine azaspiro derivaves”	26 de septiembre de 2019
D2	WO2016147011	“Spirocyclic compounds as agonists of the muscarinic m1 receptor and/or m4 receptor”	22 de septiembre de 2016

D1¹ divulga compuestos de Fórmula I: o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el N -óxido; procesos para su preparación; intermedios utilizados en la preparación; y composiciones que contienen dichos compuestos, N -óxidos o sales, y sus usos para tratar trastornos mediados por M4 (o asociados a M4) que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia (por ejemplo, sus síntomas cognitivos y negativos), dolor, adicción y un trastorno del sueño (Resumen).

D2² divulga compuestos agonistas de los receptores muscarínicos M1 y/o M4, útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores muscarínicos M1/M4. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y sus usos terapéuticos (Resumen).

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/05/bf/d2/d3ef0a7137c5e4/WO2019183636A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/ef/30/f8/00dce1bb880d89/WO2016147011A1.pdf>

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

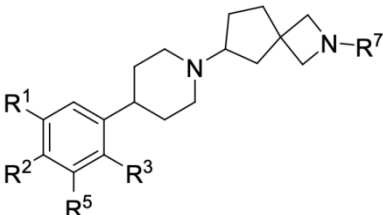
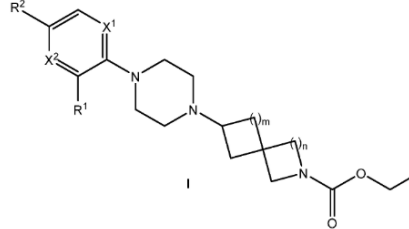
Ref. Expediente N° NC2022/0004341

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.

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 (NC2022/0004342 del 05 de abril de 2022) refiere a: “Un compuesto de acuerdo con 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	D2
Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) 	Un compuesto de Fórmula (I)  X ¹ y X ² son uno de los dos CH y el otro N m = 2 (Reiv. 1)	Un compuesto de Fórmula (I)

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

No hay evidencia de que el incluir específicamente un grupo fenilo unido a una piperidina y un sustituyente $C(O)R^8$, donde R^8 es un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, proporcione un compuesto con un efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos de D1, puesto que este documento ya describe derivados de piperazina-azaspiro con alta afinidad y eficacia sobre el receptor M4, alcanzando valores de EC_{50} entre 0,389 y 425 nM y efectos máximos (E_{max}) de hasta 107 % (pág. 126-133, Tabla 2). Por otro lado, los compuestos de la solicitud tienen una EC_{50} de alrededor de 1 nM y unas actividades máximas de aproximadamente el 80% (Descripción, pág. 253-285, Tabla 20); lo que evidencia que los compuestos de D1 tienen una actividad más potente y una respuesta farmacológica más elevada frente al receptor, frente a los compuestos de la solicitud.

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 agonista del receptor M4 con actividad farmacológica, como alternativa a los compuestos ya conocidos?

Sin embargo, el incluir una piperidina junto con un espirociclo que en el extremo N de este tenga un cicloalquilo de hasta 6 miembros, ya está divulgado en D2, el cual se refiere a compuestos que actúan como agonistas de los receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 y que presentan una elevada actividad y selectividad frente a dichos receptores (Pág. 1, lín. 1-8; pág. 90-92, Tabla 4). En particular, D2 divulga múltiples compuestos de fórmula general (I) en los que el nitrógeno del espirociclo puede estar sustituido por grupos cicloalquilo de 3 a 6 miembros (Radical R^4) (Reivindicación 1; pág. 6, lín. 1-3), y que incluyen además un anillo piperidínico como parte de la estructura del núcleo.

Además, es de conocimiento general que la sustitución de un átomo de nitrógeno por un grupo metileno ($=CH-$) en anillos aromáticos constituye un ejemplo clásico de isosterismo, utilizado ampliamente en el diseño de fármacos para optimizar propiedades como la estabilidad metabólica, la biodisponibilidad y el perfil ADME-tox, manteniendo la actividad biológica. En este sentido, se ha demostrado que tales sustituciones no generan diferencias esenciales de actividad con respecto al compuesto original, lo que sugiere que un experto en la materia consideraría obvio implementar dicha modificación estructural en compuestos análogos a los de D1 para obtener alternativas con fenilo en lugar de piridina³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una piperidina junto con un espirociclo que en el extremo N de este tenga un cicloalquilo de hasta 6 miembros, como se describe en D2, y aplicar la modificación isostérica conocida al núcleo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que, el núcleo estructural de los compuestos que allí se divulgan comprende los estereoisómeros correspondientes (Reivindicación 29; pág. 9, lín. 5-33); los compuestos pueden estar en una formulación farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 41).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

³ Ciapetti P. *et al.* (2008). Chapter 15 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements. *The Practice of Medicinal Chemistry* (Tercera Edición). Elsevier. Páginas 290-342.

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

Del mismo modo, aunque la reivindicación 19 ha sido redactada como independiente, su contenido técnico no introduce una categoría distinta de invención ni resuelve un problema técnico diferente al planteado en la reivindicación 1; así como las reivindicaciones 20 y 21 dependientes de esta. Por el contrario, estas reivindicaciones se basan en el mismo tipo de compuestos y características técnicas que ya fueron objeto de análisis frente a los documentos D1 y D2. En tal sentido, el análisis de nivel inventivo aplicable a la reivindicación 1 también resulta válido para las reivindicaciones 19 a 21, motivo por el cual estas también se consideran carentes de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2019183636	1 a 22	Nivel inventivo
D2	WO2016147011	1 a 22	Nivel inventivo

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.



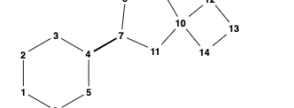
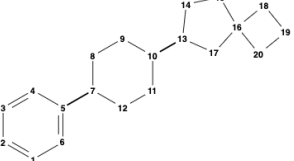
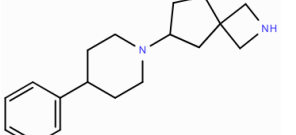
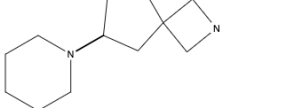
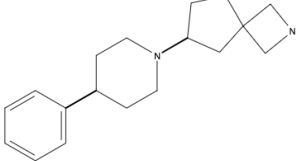
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.	Examen de patentabilidad							
NC2022/0004341	1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.	Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/059430	07/10/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
09/10/2019				X				
Solicitante								
NOVARTIS 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 a 22
Palabras clave utilizadas	 AGONISTAS DE M4, AZAESPIRO[3.4]OCTANO S AZASPIRO[3.4]OCTANE AND PD<20191009 AND "MUSCARINIC AGONISTS" AZASPIRO[3.4]OCTANE AND MUSCARINIC
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61P 25/00, C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 405/14, C07D 413/14, C07D 417/14, A61K 31/454, A61K 31/506, A61K 31/497, A61K 31/53, A61K 31/4545

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 JPO STNext Orbit	WO2017021730	09/02/2017	-	-	A
ISA	WO2006058294	01/06/2006	-	-	A
ISA STNext	WO2017021728	09/02/2017	-	-	A
	WO2017021729	09/02/2017	-	-	A
JPO STNext	WO2018229511	20/12/2018	-	-	A
STNext	WO2014045031	27/03/2014	-	-	A



Oficio N° 13177 de 14 de agosto de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004341

	WO2016147011	22/09/2016	1 a 22	Reivindicación 1	Y
	WO2015118342	13/08/2015	-	-	A
Patbase	WO2019183636	26/09/2019	1 a 22	Reivindicaciones 1, 29 y 41; pág. 9, lín. 5-33	Y
Google Académico	(¹) Wu, E. S. C., et al.	01/04/1995	-	-	A
	(²) Ridley, H. F., et al.	01/09/1969	-	-	A
	(³) Tsukamoto, S., et al.	1995	-	-	A
	(⁴) Ciapetti P. et al.	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. Recuperado de http://xxxxxxx.		(¹) Wu, E. S. C., Griffith, R. C., Loch, J. T., Kover, A., Murray, R. J., Mullen, G. B., Blosser, J. C., Machulskis, A. C., & McCreedy, S. A. (1995). In vitro muscarinic activity of spiromuscarones and related analogs. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>. Recuperado de https://doi.org/10.1021/jm00009a016 (²) Ridley, H. F., Chatterjee, S. S., Moran, J. F., & Triggle, D. J. (1969). The cholinergic receptor. IV. Synthesis and muscarinic activity of 3,7-dimethyl-2,4-dioxa-7-azaspiro[3,4]octane methiodide. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>. Recuperado de https://doi.org/10.1021/jm00305a059 (³) Tsukamoto, S., Fujii, M., Anzai, T., & Matsuda, M. (1995). Synthesis and structure-activity studies of a series of 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanes as M1 muscarinic agonists. <i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i>. Recuperado de https://doi.org/10.1248/cpb.43.842 (⁴) Ciapetti P. et al. (2008). Chapter 15 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements. <i>The Practice of Medicinal Chemistry</i> (Tercera Edición). <i>Elsevier</i>. Páginas 290-342.			
		(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: 09/08/2025			

