

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050

EI SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 9 de noviembre de 2009, con el N° 09-133050-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTAGONISTAS PIRIDIL PIPERIDINA DEL RECEPTOR DE OREXINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2008/006563 del 22 de mayo de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 625 del 21 de febrero de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15434, notificado por fijación en lista el 4 de septiembre de 2012, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-133050-00010-0000 del 30 de noviembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 6 que remplace(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 6, no cumple(n) con el requisito de nivel

Página 1 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

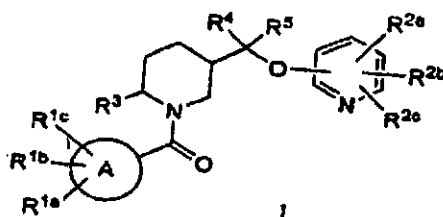
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050

inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.2. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en suministrar nuevos antagonistas del recetor de orexina OX1R y/o OX2R de fórmula (I) útiles en el tratamiento prevención de desordenes neurológicos y psiquiátricos.



6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de mayo de 2007, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 20060117669	"Amide resorcinol compounds"	09/Noviembre/2006
D3	WO 2004026866	"N-aryl cyclic amines as orexin receptor antagonists"	01/Abril/2004

El documento D1¹ enseña compuestos derivados de resorcinol de la formula (I) (Pág. 2, línea 5 a Pág. 4, línea 16) que poseen actividad moduladora o inhibidora de HSP90 para el tratamiento de estados asociados con el crecimiento celular anormal (Pág. 1, líneas 6 a 10).

¹ [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20061109&CC=WO&NR=2006117669A1&KC=A1)

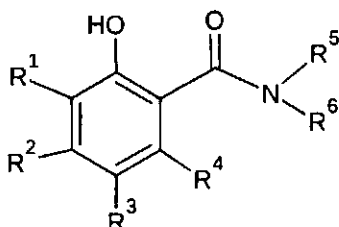
[adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20061109&CC=WO&NR=2006117669A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20061109&CC=WO&NR=2006117669A1&KC=A1)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

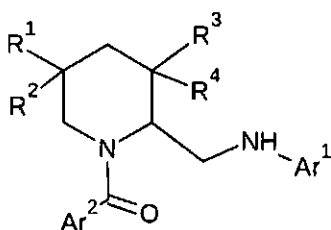
RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050



El documento D3² enseña compuestos derivados de amina cíclicos N-arilo de fórmula (I) (Pág. 2, línea 33 a Pág. 5 línea 8) antagonistas de los receptores de orexin, en particular el receptor orexin-1, con actividad potencial en el tratamiento de la obesidad, obesidad en paciente diabéticos no-insulino dependientes y/o desordenes del sueño, así como en el bloque de la respuesta emética y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (Pág. 2, líneas 24 a 29).



6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a *"Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:..."* (Ver páginas 8 a 14 del radicado N° 09-133050-00010-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D3 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040401&CC=WO&NR=2004026866A1&KC=A1
 Página 3 de 9

Al contestar favor indique el número de radicación que se indica a continuación:
 Cod Verificación: 420640149

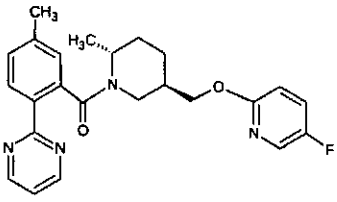
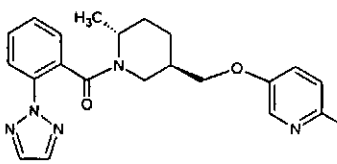
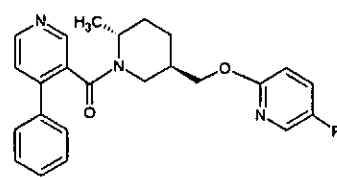
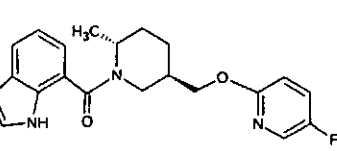
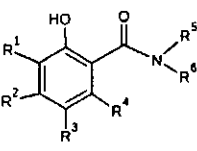
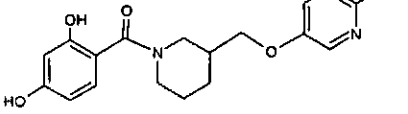
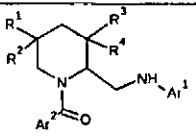
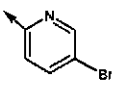
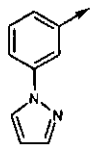
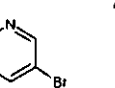
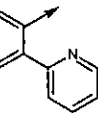
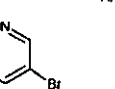
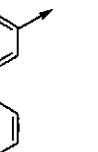
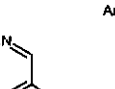
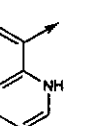
S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
 Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
 Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
 Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
 Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050

Características esenciales	D1	D3
Reclama los 50 compuestos presentados en el ítem anterior, como ejemplos representativos los compuestos: 2-((5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil)-4-metilfenil)pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable  2-bromo-5-((6-metil-1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi)piperidin-3-il)metoxi)piridina  5-fluoro-2-((6-metil-1-((4-fenilpindin-3-il)carbonil)-piperidin-1-il)metoxi)piridina  7-((5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil)-1H-indol 	Divulga compuestos derivados de resorcinol de la fórmula (I) (Pág. 2, línea 5 a Pág. 4, línea 16).  Específicamente el compuesto 4((3-((6-metilpiperidin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-il)carbonil)benceno-1,3-diol  (Ej. 60 Pág. 58)	 Específicamente: (Ej. 32, Pág. 24) donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 es  Ar2 es  (Ej. 10 Pág. 23) donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 es  Ar2 es  (Ej. 26 Pág. 23) donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 es  Ar2 es  (Ej. 24 Pág. 23) donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 es  Ar2 es 

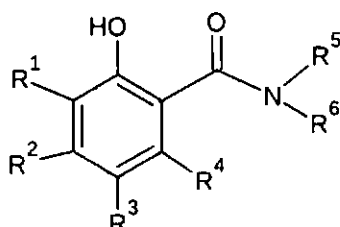
Como se dijo anteriormente, el (los) documento(s) D1 y D3 son considerado(s) el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados de resorcinol de la formula (I) (Pág. 2, línea 5 a Pág. 4, línea 16) que poseen actividad moduladora o inhibidora de HSP90 para el tratamiento de estados asociados con el crecimiento celular anormal (Pág. 1, líneas 6 a 10).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

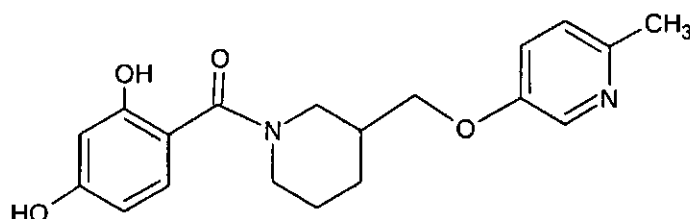
RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

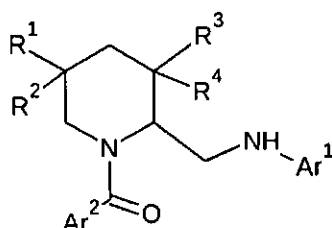
Rad. PCT/09-133050



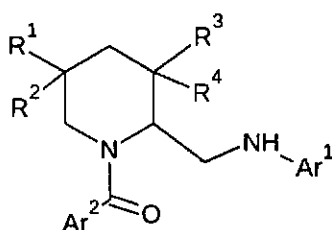
Específicamente, el compuesto 4[(3-[[[6-metilpiridin-3-il)oxi] metil]piperidin-1-il)carbonil]benceno-1,3-diol (Ej. 60 Pág. 58).



Por su parte el documento D3 enseña compuestos derivados de amina cíclicos N-arilo de fórmula (I) (Pág. 2, línea 33 a Pág. 5 línea 8) antagonistas de los receptores de orexin, en particular el receptor orexin-1, con actividad potencial en el tratamiento de la obesidad, obesidad en paciente diabéticos no-insulino dependientes y/o desordenes del sueño, así como en el bloque de la respuesta emética y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (Pág. 2, líneas 24 a 29).



Específicamente los ejemplos 32 y 10, que corresponden a compuestos de la fórmula:



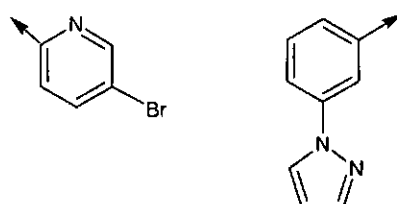
- donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 y Ar2 son, respectivamente:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

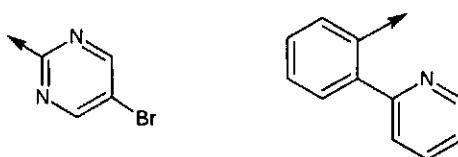
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050



(Ej. 32 Pág. 24)

- donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 y Ar2 son, respectivamente:



(Ej. 10 Pág. 23)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D1 consiste en un anillo fenólico no sustituido unido a la piperidina por el grupo carboxi y el sustituyente de tipo halógeno en la piridina, mientras que en la presente solicitud el sustituyente unido a la piperidina por el grupo carboxi corresponde a un benceno o piridina sustituido por un heterociclo y un sustituyente de tipo halógeno en la piridina (Ej. 60 Pág. 58).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D3 consiste en el heteroátomo que une el anillo central de piperidina y el sustituyente de piridina que en D3 corresponde a NH (nitrógeno) mientras que en la solicitud corresponde a O (oxígeno) (Ej. 10, 24 y 26 Pág. 23 y Ej. 32 Pág. 24).

El efecto técnico asociado a la diferencia estructural (es decir, el átomo de oxígeno que une el anillo central de piperidina y el sustituyente de piridina), de acuerdo con lo señalado por la solicitante en su memorial *Rad. 09-133050-00010-0000 del 30 de noviembre de 2012*, estriba en que los compuestos reclamados presentan una sorprendente e inesperada actividad como antagonistas de los receptores OX1R y/o OX2R, que expresados en Ki para OX1R se encuentran en el rango de 0.71 a 260nM y para OXR2 en el rango de 0.08 a 410nM, de acuerdo con los datos presentados en la tabla 2 de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050

En consecuencia, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención se puede formular así: cómo incrementar la afinidad de antagonistas de receptores OX1R y/o OX2R derivados de piridin-piperidina.

Sin embargo, el documento D3 señala que los compuestos derivados de aril piperidinas de fórmula I, de estructuras como las señaladas en los ejemplos 10 y 32, presentan actividad como antagonistas de los receptores orexina 1 (OX1R) y orexina 2 (OX2R) determinada mediante un ensayo en el que células CHO-DG44 expresan el receptor específico humano y por tratamiento con los compuestos de fórmula I (antagonistas) y de agonistas se establece un valor de concentración del antagonista necesaria para inhibir el 50% de la respuesta al agonista (IC_{50}) (Pág. 25 línea 19 a Pág. 27 línea 21). A partir de los valores de IC_{50} y EC_{50} (concentración requerida para producir el 50% de la respuesta máxima) se estima el valor de pK_b , entendida como la afinidad aparente del antagonista, que corresponde al logaritmo negativo en base 10 de la constante de disociación en equilibrio (expresado en M), de acuerdo con las fórmulas:

$$K_b = IC_{50} / (1 + ([3/EC_{50}])) \quad (Ec. 1)$$

$$pK_b = -\log_{10} K_b \quad (\text{también entendida como } K_i \text{ para antagonistas}) \quad (Ec. 2)$$

El documento D3 divulga que los compuestos de fórmula I presentan valores de pK_b en el rango entre 7 y 9.7 sobre el receptor humano de orexina 1 clonado (Pág. 26 líneas 22 y 23) y en el rango entre 6.3 y 8.2 sobre el receptor humano de orexina 2 clonado (Pág. 27 líneas 20 y 21).

Por tanto, a partir de estos valores y empleando la Ec. 2 se tiene que los compuestos divulgados en D3 presentan un K_i (expresado en nM) sobre el receptor de orexina 1 en el rango de 0.2 a 100 y sobre el receptor de orexina 2 en el rango de 80 a 500. Estos valores de K_i se encuentran en el rango de los valores experimentales de los compuestos de la presente solicitud e inclusive son inferiores en el caso del receptor orexina 1.

Por lo anterior, es posible concluir con certeza que los derivados de fenilo/indolilo-carbonil-piperidin-metoxi-piridina constituyen una serie alternativa de antagonistas de los receptores orexina 1 y 2 que no presentan un efecto inesperado en términos de afinidad (en el rango de nM) y que existía suficiente sugerencia o motivación para sustituir el heteroátomo que une el anillo central de piperidina y el sustituyente de piridina que en D3 corresponde a NH (nitrógeno) por O (oxígeno), toda vez que se consideran grupos bioisósteros con las mismas propiedades electrónicas de acuerdo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050

con la ley de desplazamiento de hidruro de Grimm³ y por las enseñanzas del documento D1, por lo que su diseño no representa un salto considerable en la regla técnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 6 no mencionan características adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco tiene nivel inventivo, como quiera que reclaman compuestos definidos en la reivindicación 1 y una composición que contiene uno de los compuestos de la reivindicación 1.

La solicitante argumenta que los valores obtenidos de Ki para los compuestos de la solicitud evidencian efectos sorprendentes e inesperados, ya que demuestran una gran afinidad por los receptores de orexina, lo cual no fue sugerido ni motivado por el arte previo. Al respecto este Despacho encuentra que el documento D3 divulga que compuestos derivados de aril piperidina presentan un Ki (expresado en nM) sobre el receptor de orexina 1 en el rango de 0.2 a 100 y sobre el receptor de orexina 2 en el rango de 80 a 500. Y estos valores se encuentran en el rango de los valores experimentales de los compuestos de la presente solicitud e inclusive son inferiores en el caso del receptor orexina 1, por lo que no se evidencia el efecto sorprendente e inesperado que describe la solicitante en su memorial y proporciona todas las enseñanzas para que una persona del oficio versada en la materia por un análisis de bioisosterismo modifique el heteroatomo que une el anillo central de piperidina y el sustituyente de piridina para llegar a los compuestos reclamados en la presente solicitud.

En consecuencia, la persona versada en la materia contaba con la información suficiente para obtener los compuestos de la reivindicación con actividad como antagonistas de los receptores orexina 1 y 2, con base en las enseñanzas del estado de la técnica que se reportan en los documentos D1 y D3, por lo que este Despacho considera que la materia reclamada carece de nivel inventivo y se deriva de forma directa a partir de los documentos citados.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

3 Moreira L.L., Barreiro E.J. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27437

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-133050

RESUELVE:

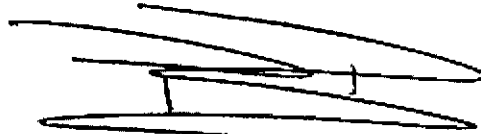
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "ANTAGONISTAS PIRIDIL PIPERIDINA DEL RECEPTOR DE OREXINA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 May 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE

office@olartemoure.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓