

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 9-133050- -18	FECHA: 2013-11-20 15:39:02		
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I		
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7		
ACT: 519 PRESENTACION			

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 9-133050- -18
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 21608
 Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2008/006563				
Fecha de Presentación Internacional	22/05/2008				

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:	Radicado No. 09-133050-00000-0000	23/11/2009
Reivindicaciones:	Radicado No. 09-133050-00000-0000	23/11/2009
	Radicado No. 09-133050-00010-0000	30/11/2012
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 09-133050-00010-0000	30/11/2012
	Radicado No. 09-133050-00015-0000	28/06/2013
Prioridad:	US 60 345 278	15/Marzo/2001

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

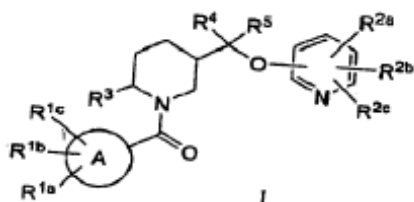
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. Para el caso de la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones 1 a 6 (Radicado No. 09-133050-00010-0000).

Título de la solicitud: “ANTAGONISTAS PIRIDIL PIPERIDINA DEL RECEPTOR DE OREXINA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar antagonistas del receptor de orexina OX1R y/o OX2R útiles en el tratamiento prevención de desórdenes neurológicos y psiquiátricos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de la fórmula (I) y composiciones que los contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D401/12, 401/14, 413/14; A61K314525.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: marzo 15 de 2001 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 20060117669	“Amide resorcinol compounds”	09/Noviembre/2006
D3	WO2004026866	“N-aryl cyclic amines as orexin receptor antagonists”	1/Abril/2004

El documento D1^[1] divulga compuestos derivados de resorcinol de la fórmula (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).

Por su parte, el documento D3^[2] da a conocer 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 en pacientes diabéticos no-insulino dependientes y/o desórdenes del

1[]URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006117669A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061109&DB=EPODOC&locale=en_EP
 2[]URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040401&CC=WO&NR=2004026866A1&KC=A1

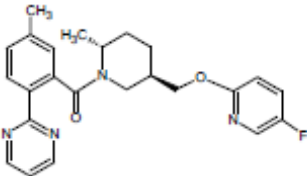
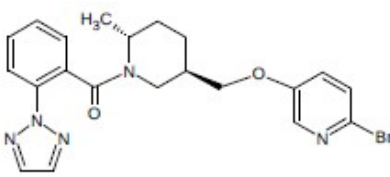
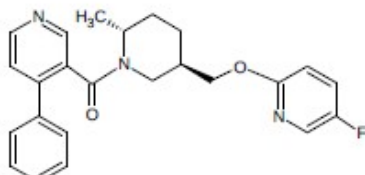
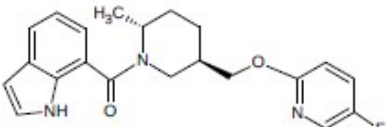
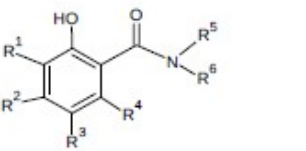
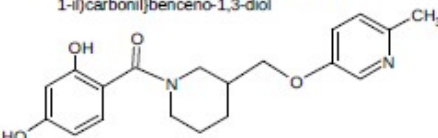
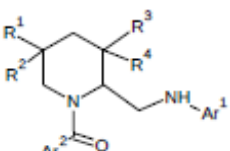
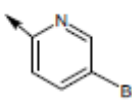
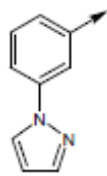
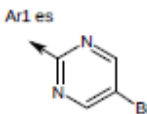
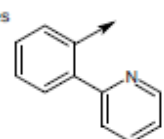
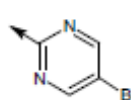
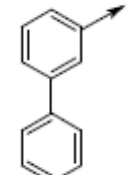
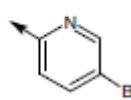
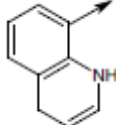
sueño, así como en el bloque de la respuesta emética y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (Pág. 2, líneas 24 a 29).

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en: (Págs. 8 a 14 del radicado No. 09-133050-00010-0000)

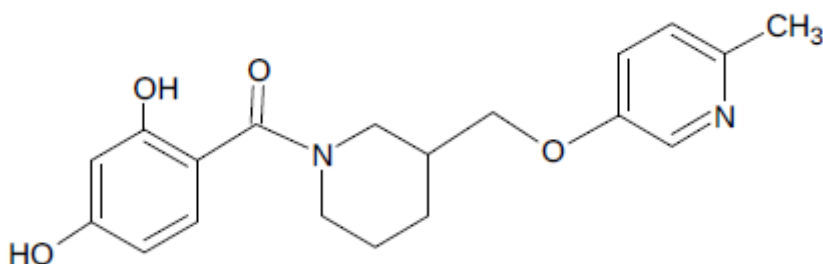
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Reclama 50 compuestos derivados de piridil piperidina entre los que se encuentran:  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-fenilpiridin-3-il)carbonil]-piperidin-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-metilpiridin-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 

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención

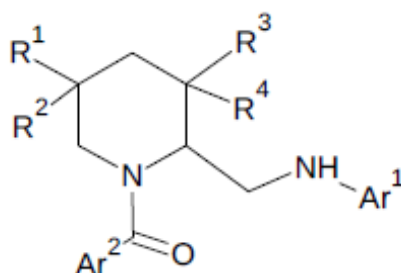
definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados de resorcinol de la fórmula (I) (Pág. 2, línea 5 a Pág. 4, línea 16) que poseen actividad moduladora o inhibidora de HSP90 para el tratamiento de estados asociados con el crecimiento celular anormal (Pág. 1, líneas 6 a 10).

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

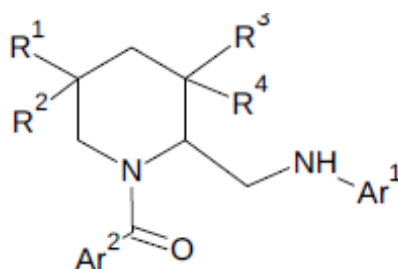


La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1 consiste en que los compuestos de la anterioridad presentan un anillo fenólico no sustituido unido a la piperidina a la existencia de un grupo carboxi y en el sustituyente de tipo halógeno en a piridina, 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).

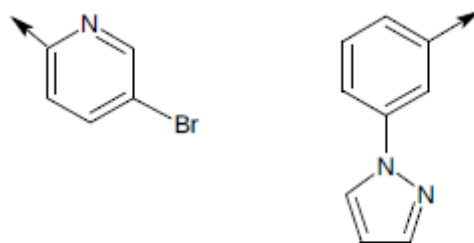
Por su parte, el documento D3 enseña compuestos derivados de amino cíclicos N-arilo de fórmula (I) (Pág. 2, línea 33 a Pág. 5 línea 8) antagonistas de los receptores de orexina, en particular el receptor orexin-1, con actividad potencial en el tratamiento de la obesidad, obesidad en pacientes diabéticos 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:

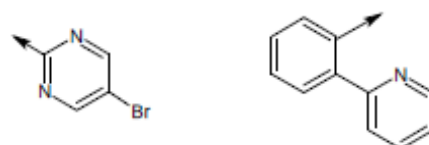


a) donde R1 y R2 son H, R3 y R4 son metilo, Ar1 y Ar2 son, respectivamente:



(Ej. 32 Pág. 24)

b) 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 D3 consiste en que en la presente solicitud el heteroátomo que une al anillo central de piperidina y con el sustituyente de piridina corresponde a O (oxígeno), mientras que en D3 es NH (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 la piperidina y el sustituyente de la piridina), de acuerdo con lo señalado por la solicitante en su memorial de Radicado No. 09-133050-00010-0000, consiste que los compuestos reclamados presentan 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.

En consecuencia, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención se puede formular así: cómo incrementar la afinidad de los antagonistas de los 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 de 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 agonista necesaria para inhibir el 50% de la respuesta 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:

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

$$pK_b = -\log_{10} K_b \text{ (tambi\u00e9n entendida como } K_i \text{ para antagonistas)} \quad (Ec. 2)$$

El documento D3 divulga que los compuestos de f\u00f3rmula I presentan valores de pK_b en el rango entre 7 y 9.7 sobre el receptor humano de orexina 1 clonado (P\u00e1g. 26 l\u00edneas 22 y 23) y en el rango entre 6.3 y 8.2 sobre el receptor humano de orexina 2 clonado (P\u00e1g. 27 l\u00edneas 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 en inclusive son inferiores en el caso del receptor de orexina 1.

Por lo anterior, es posible concluir que los derivados de fenilo/indolilo-carbonil-piperidin-metoxi-piridina constituyen una serie alternativa de antagonistas de los receptores de orexina 1 y 2 que no presentan un efecto inesperado en t\u00e9rminos de afinidad (en el rango de nM) y que exist\u00eda suficiente sugerencia o motivaci\u00f3n para sustituir el hetero\u00e1tomo que une el anillo central de piperidina y el sustituyente de piridina que en D3 corresponde a NH (nitr\u00f3geno) por O (ox\u00edgeno), toda vez que se consideran grupos bioisost\u00e9ricos con las mismas propiedades electr\u00f3nicas de acuerdo con la ley de desplazamiento de hidruro de Grimm³ y por las ense\u00f1anzas del documento D1, por lo que su dise\u00f1o no representa una salto considerable en la regla t\u00e9cnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 6 no mencionan caracter\u00edsticas adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo, como quiera que reclaman compuestos definidos en la reivindicaci\u00f3n 1 y una composici\u00f3n que contiene uno de los compuestos de la reivindicaci\u00f3n 1.

6. Conclusi\u00f3n

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud est\u00e1n afectados as\u00ed:

\u00cdtem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 20060117669	1 - 6	Nivel inventivo
D3	WO2004026866	1 - 6	Nivel inventivo

³ Morira L.L., Barreiro E.J. Bioisosterism: A Userul Strategy for Molecular MODification and Drug Desing. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49.

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 del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, 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, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-11-26

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez