

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-128354- -00005-0000

Fecha: 2008-08-14 16:58:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

OMBIA
EN 1941
12304
1-6069700
1-6069701
REDA
5º. PISO

www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE HETEROCICLILACIL PIPERIDINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA".-Clase C07D 417/14.-Expediente número 04-128.354.-

1. Dando alcance a mi memorial de 13 de Agosto de 2006, y considerando que tal y como lo expresé en dicho memorial, el título de la presente solicitud ha sido modificado, adjunto me permito presentar nueva página de Resumen objeto y finalidad de la invención, así como la página 1 de la descripción, **que reemplazan las originalmente presentadas.**
2. Adicionalmente, anexo nuevamente el Capítulo Reivindicatorio con la paginación correcta que comienza en la página 89 y finaliza en la página 95.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

DERIVADOS DE HETEROCICLILACIL PIPERIDINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de 1- piperazinilacilpiperidina substituidos, de fórmula general (I): responde a la fórmula (I): en la cual: n es 1 ó 2; p es 1 ó 2; R₁ representa un átomo de halógeno; un radical trifluorometilo; un alquilo (C₁-C₄); un alcoxi (C₁-C₄); un radical trifluorometoxi; R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R₃ representa un átomo de hidrógeno; un grupo -OR₅; un grupo -CH₂OR₅; un grupo -NR₆R₇; un grupo -NR₈COR₉; un grupo -NR₈CONR₁₀R₁₁; un grupo -CH₂NR₁₂R₁₃; un grupo -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅; un alcoxicarbonilo (C₁-C₄); un grupo -CONR₁₆R₁₇; ó R₃ forman un doble enlace entre el átomo de carbono al que esta unido y el átomo de carbono vecino de ciclo piperidina; R₄ representa un grupo aromático seleccionado de entre (II), siendo dichos grupos aromáticos insustituidos monosustituidos o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo. La invención también se refiere a un método para preparar dichos compuestos y su uso terapéutico.

DERIVADOS DE HETEROCICLILACIL PIPERIDINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA

La presente invención está relacionada con derivados sustituidos de 1-piperazinilacilpiperidina, su preparación y su aplicación terapéutica.

Los compuestos según la presente invención exhiben afinidad para el receptor neurotrofina p75^{NTR}.

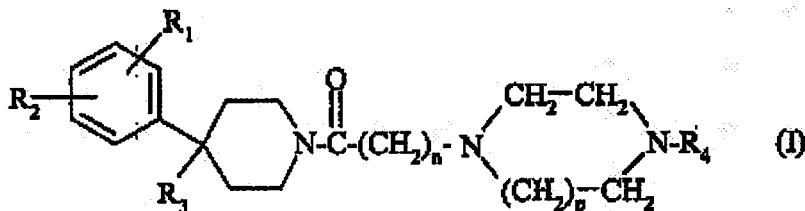
Las neurotrofinas pertenecen a una familia de proteínas que poseen una estructura similar y funciones similares, e incluyen al factor de crecimiento de nervio (NGF), BDNF (Factor Neurotrófico Derivado Cerebral), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4/5 (NT-4/5) y neurotrofina-6 (NT-6). Los efectos biológicos de estas proteínas (supervivencia y diferenciación) son ejercidos a través de la interacción con receptores de membrana que tienen actividad de tirosina quinasa (trk-A, trk-B y trk-C) (H. THOENEN, Science, 1995, 270, 593-598; G.R. LEWIN and Y.A. BARDE, Annu. Rev. Neurosci., 1996, 19, 289-317; M.V. CHAO, J., Neurobiol., 1994, 25, 1373-1385; M. BOTHELL, Annu. Rev. Neurosci., 1995, 18, 223-253; G. DECHANT and Y.A. BARDE, Curr. Opin. Neurobiol., 1997, 7, 413-418). Sin embargo, muchos estudios han mostrado el papel preponderante del receptor p75^{NTR} en la actividad de las neurotrofinas.

El receptor p75^{NTR}, el receptor para todas las neurotrofinas, es una glicoproteína de transmembrana de la familia de receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) (W.J. FIREDMAN and L.A. GREENE, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142; J. MELDOSIS et al., Trends Pharmacol. Sci., 2000, 21, 242-243). Un número de funciones biológicas son atribuidas al receptor p75^{NTR}; por una parte, la modulación de la afinidad de las neurotrofinas para los receptores trk; por otra parte, en ausencia de trk, la inducción de una señal para la muerte de célula por apoptosis, que ocurre a través de homodimerización del receptor y activación de la ruta de ceramida.

La apoptosis, o muerte programada de célula, es un mecanismo fisiológico para la eliminación de células en numerosos tejidos. En particular, la apoptosis juega un papel preponderante en la embriogénesis,

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de formula (I):



caracterizado porque:

- n es 1 o 2;
- p es 1 o 2;
- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrógeno;
ó R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo; un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo; un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo;
ó R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina; y,

- R_4 representa un 2-piridilo, un 6-metil-2-piridilo, un 3-(trifluorometil)-2-piridilo, un 5-(trifluorometil)-2-piridilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridilo, un 3-piridilo, un 4-piridilo, un 3,5-dicloro-4-piridilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-piridazinilo, un 6-cloro-3-piridazinilo, un 4-piridazinilo, un 3(2H)-piridazinon-5-ilo o 3(2H)-piridazinon-4-ilo;

en forma de una base o una sal de adición con un ácido.

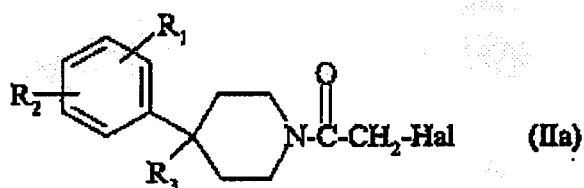
2. Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que:

- n es 1;
- p es 1;
- R_1 está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno;
ó R_1 está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R_2 está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro;
- R_3 representa un hidroxilo, un dimetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo; un (isobutilamino)metilo; un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, o un aminocarbonilo;
ó R_3 constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina;
- R_4 representa un 2-pirazinilo, un 4-pirimidinilo, 3(2H)-piridazinon-5-ilo o 5-(trifluorometil)-2-piridilo;

en forma de una base o una sal de adición con un ácido.

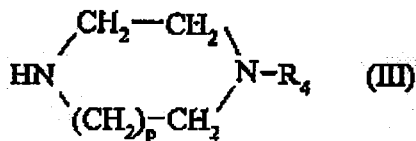
3. Un proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Reivindicación 1, en los cuales $n = 1$, y donde dicho proceso se caracteriza porque:

a1) un compuesto de formula (IIa):



en el cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas,

reacciona con un compuesto de formula (III):

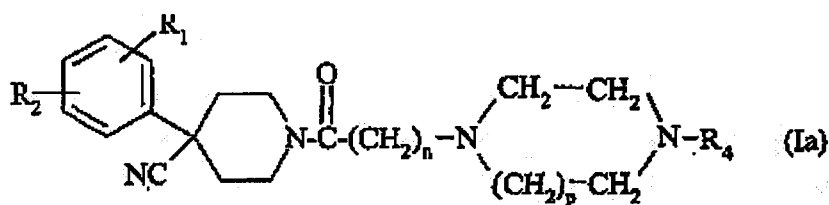


en el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1; y,

b1) después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I).

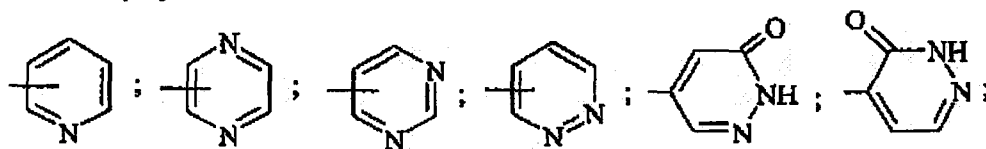
4. Un proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Reivindicación 1, en los cuales $n = 2$, y donde dicho proceso se caracteriza porque:

6. Un compuesto de formula (Ia):



en el cual:

- n es 1 o 2;
- p es 1 o 2;
- R_1 representa un átomo de halógeno; un radical trifluorometilo; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4); un radical trifluorometoxi;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- R_4 representa un grupo aromático seleccionado de:



estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno; un alquilo (C_1-C_4); un alcoxi (C_1-C_4); y un radical trifluorometilo;

en forma de una base o una sal de adición con un ácido.

7. Un medicamento caracterizado en que comprende un compuesto de formula (I) según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04 128354

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/497; C07D401/14; C07D417/14; A61P25/28

Concepto Técnico No. 3778

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT /FR03/01685
Fecha de Presentación Internal. 05/06/2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 183 a 270 como se radicó inicialmente.
Folios: 345 a 346 allegadas en la respuesta del Solicitante.
- 1.2. Reivindicaciones: 1- 13. Folios 156 a 164 como se radicaron inicialmente.
1 - 12. Folios: 271 a 279 modificadas.
1 - 8. Folios 330 a 336 y 347 a 353 del nuevo capítulo Reivindicatorio.

1.3 Prioridad: FR 02/07001 del 07/06/2002

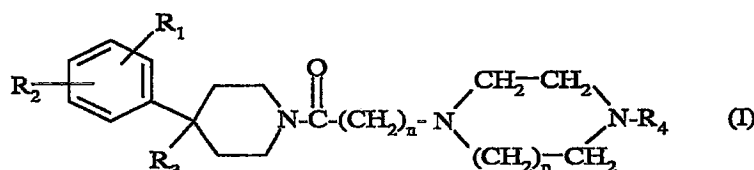
1.4. Respuesta del solicitante: Folios 313 a 353.

2. Objeto de la invención

Nuevo título de la solicitud: "Derivados de heterociclilacil piperidina, su preparación y su aplicación terapéutica". Folio 314.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención es proporcionar compuestos derivados heterociclilacil piperidina con afinidad por el receptor neutrofina p75^{NTR}.

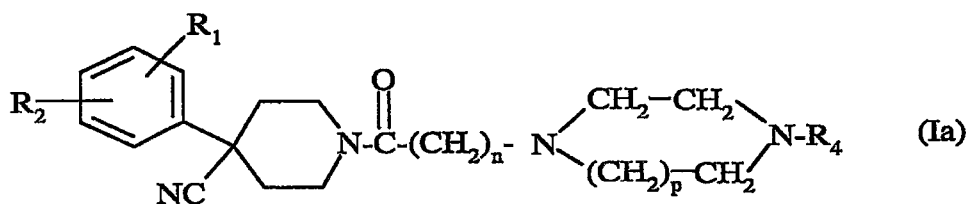
Reivindicación 1: Compuesto de la fórmula I:



Reivindicación 2: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicación 3 - 5: Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I.

Reivindicación 6: Compuesto de la fórmula Ia:



Reivindicaciones 7 - 8: Medicamento y formulación farmacéutica que comprenden un compuesto según una de la reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con afinidad por el receptor neutrofina $p75^{NTR}$ con actividad mejorada, para la regulación de la apoptosis en patologías del sistema nervioso central tal como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, enfermedades prion. Además isquemia cerebral y cardíaca.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos con afinidad por el receptor neutrofina $p75^{NTR}$, métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con el IPC así: A61K31/497; C07D401/14; C07D417/14; A61P25/28.

1. De la solicitud de Patente (según el caso)

1.1. Descripción (Artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

1.2. Reivindicaciones (Artículo 30 D 486)

La reivindicación sí cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud en estudio sí cumple con el requisito de unidad de invención.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f)) (según causal)

La reivindicación sí es una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

La invención reivindicada sí es patentable.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de la reivindicación no es de uso.

9. Determinación del Estado de la Técnica

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Junio 07 de 2002.

Una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante argumenta que los compuestos revelados en la presente solicitud, presentan drásticas diferencias con el documento D1, y que en D1 y D2 no existe ningún tipo de indicación técnica que le sugiera a la persona medianamente versada en la materia, realizar todas las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud. Adicionalmente, los compuestos de la presente solicitud, presentan resultados mejorados de inhibición de la capacidad de unión del factor de crecimiento neuronal al receptor $p75^{NTR}$ de las neutrofinas con valores del orden de 1×10^{-6} M y 1×10^{-11} M y exhiben una actividad inhibitoria de la apoptosis inducida por NGF con valores del orden de 1×10^{-6} M y 1×10^{-11} M.

Esta oficina establece que los compuestos de fórmula I y la, de la presente invención presentan un efecto inesperado de inhibición de la capacidad de unión del factor de crecimiento neuronal al receptor $p75^{NTR}$ de las neutrofinas y de actividad inhibitoria de la apoptosis inducida por NGF, de acuerdo con los datos presentados (folios 315 a 316). De esta manera, el solicitante logra resolver el problema técnico que se había planteado en esta solicitud que consiste presentar compuestos con afinidad por el receptor neutrofina $p75^{NTR}$ con actividad mejorada, para la regulación de la apoptosis en patologías del sistema nervioso central tal como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, enfermedades prion. Además isquemia cerebral y cardiaca; los cuales son inventivos frente a los del estado de la técnica.

Por lo anterior, esta oficina considera que luego del estudio del nuevo capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1 a 8, folios 330 a 336 y 347 a 353), los argumentos y las modificaciones realizadas por el solicitante con respecto a la claridad de la solicitud y al nivel inventivo de la misma dan respuesta a las observaciones que se habían generado en el oficio 562.

11. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

11.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la materia reivindicada, por lo tanto la solicitud es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

357

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo, de la materia reivindicada, por lo tanto la solicitud tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La presente solicitud de invención sí tiene Aplicación Industrial.

12. **Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 8 (folios 330 a 336 y 347 a 353).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3778

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202071