

181 / 4

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-080405-00001-0000
Fec: 2006-05-22 17:06:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE I/II
Evs: 379 FASE NACIONAL II
Act 538 PETICION Folios: 2

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE
PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA".-Clase C07D 211/58.-
Expediente número 05-080.405.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 12 de Agosto de 2005.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **558** de 30 de Noviembre de 2005, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo **II**.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 06-33.933, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

182

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,933
FECHA : MAYO 8 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-080405- -00001-0000
Fec: 2006-05-22 17:08:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Evo: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

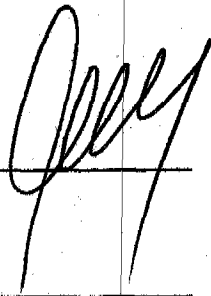
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47044959	08/05/2006	8,616,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 05-80405

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **558** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2005** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **21 DE FEBRERO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO __ _ X __ _

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/81308 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/00

(21) International Application Number: PCT/CA01/00548

(22) International Filing Date: 20 April 2001 (20.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/198,800 20 April 2000 (20.04.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NPS AL-
LELIX CORP. [CA/CA]; 6850 Goreway Drive, Missis-
sauga, Ontario L4V 1V7 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EGGLE, Ian, R.
[CA/CA]; 4205 Shipp Drive, Apt. 1708, Mississauga,
Ontario L4Z 2Y9 (CA). FREY, Jennifer [CA/CA]; 170
Havelock Drive, Unit 7, Brampton, Ontario L6W 4T3
(CA). ISAAC, Methvin, B. [KN/CA]; 10 Markbrook
Lane, Apt. 1507, Etobicoke, Ontario M9V 5E3 (CA).
SLASSI, Abdelmalik [CA/CA]; 3237 Cambourne Cres-
cent, Mississauga, Ontario L5H 5G4 (CA). BEGLEITER,
Leah, E. [CA/CA]; 145 Roselawn Avenue, Toronto, On-
tario M4R 1E7 (CA). EDWARDS, Louise, G. [CA/CA];
35 Front Street South, Apt. 2008, Mississauga, Ontario
L5H 2C6 (CA). STEFANAC, Thomislav [CA/CA]; 2-32
Mountain Avenue South, Stoney Creek, Ontario L8G 2V4
(CA). TEHIM, Ashok [CA/US]; 249 Graydon Terrace,

Ridgewood, NJ 07450 (US). MADDAFORD, Shawn, P.
[CA/CA]; 150 Lakeshore Road W., Apt. 210, Mississauga,
Ontario L5H 3R2 (CA). TSE, Hol, Lun, Allan [CA/CA];
20 Crockamhill Drive, Unit 1, Scarborough, Ontario M1S
3H1 (CA).

(74) Agent: HIRONS, Robert, G.; Ridout & Maybee, 150
Metcalfe Street, 19th Floor, Ottawa, Ontario K2P 1P1
(CA).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

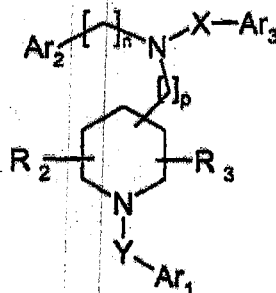
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINOPIPERIDINES



(I)

(57) Abstract: Described herein are compounds having general formula (I), wherein groups R₁, R₂, R₃, Ar₁, Ar₂, Ar₃, X, Y, p and n are as defined in the specification, and a salt, solvate and hydrate thereof. Such compounds inhibit glycine transport (or reuptake) via the GlyT-1 transporter, or are precursors (for example, pro-drugs) of such compounds and, thus, are useful in the treatment of schizophrenia, as well as other CNS-related disorders such as dementia, Alzheimer's disease, attention deficit disorder and depression.

WO 01/81308 A2

185
185

- (i) when X is a C=O group, n is 0 and Ar₂ is not a 2,3-dihydro-indol-5-yl or 2,3-dihydro-indol-6-yl group;
- (ii) when X is an SO₂ group and n is 0, Ar₂ is not a 2,3-dihydro-indol-5-yl or 2,3-dihydro-indol-6-yl group;

5

and a salt, solvate and hydrate thereof.

It has been found that compounds of Formula I inhibit glycine transport (or reuptake) via the GlyT-1 transporter, or are precursors (for example, pro-drugs) of such compounds and, thus, are useful in the treatment of schizophrenia, as well as other CNS-related disorders such as dementia Alzheimer's disease, attention deficit disorder and depression.

15 According to another aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I in an amount effective to inhibit glycine transport, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another aspect of the invention there are provided compositions containing the present compounds in amounts for pharmaceutical use to treat medical conditions for which a glycine transport inhibitor is indicated. Preferred are those compositions containing compounds useful in the treatment of medical conditions for which GlyT-1-mediated inhibition of glycine transport is needed, such as the treatment of schizophrenia or cognitive dysfunction.

25

Definitions

The term aryl as used herein means a monocyclic aromatic group such as phenyl, pyridyl, furyl, thienyl, and the like, or a benzo-fused aromatic group such as naphthyl, indanyl, quinolinyl, fluorenyl and the like.

30

The term aryloxy as used herein means an oxygen radical substituted by an aryl group and includes phenoxy and the like

186
186

dichloromethane, the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated. The residue was then purified by flash column chromatography over silica gel eluted with 5 % 2M ammonia in methanol / dichloromethane to afford the desired amine.

5

(B). General Procedure for Acetylation with an Amine and Various Acid Chlorides

To a solution of the amine (0.20 mmol) in dichloroethane (1 mL) at room temperature was added N,N-diisopropylethylamine (1.3 – 1.5 eq.) and the acid chloride (1.2 – 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred overnight and then washed with dilute HCl, saturated sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel eluted with either 4% 2M ammonia in methanol / dichloromethane or 8 – 10 % acetone / benzene to afford the acetylated product.

15 (C). General Procedure for Sulphonylation with Various Amines and Benzenesulphonyl Chlorides

To a solution of the amine (0.15 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 mL) at room temperature was added N,N-diisopropylethylamine (2.0 eq.), the benzenesulphonyl chloride (2.0 eq.), and 4-dimethylaminopyridine (0.2 eq.). The reaction mixture was then stirred at 70 °C for 5 hours. After cooling the mixture was washed with 1N HCl, water, saturated sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel eluted with 30 – 45 % ethyl acetate / hexane to afford the sulphonylated product.

25

(D). General Procedure for Debenzylation

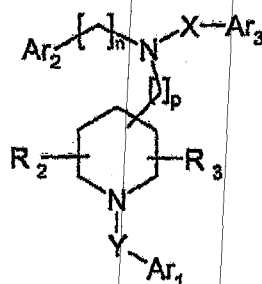
To a suspension of 10 wt.% Pd/C (0.9 mg of catalyst / mg of reactant) in methanol (5 mL) was added a solution of the benzyl compound (0.83 mmol) in methanol (20 mL). After the addition, a balloon filled with H₂(g) was attached to the flask. The flask was then evacuated and filled with H₂(g). After 16 hours of stirring the reaction mixture was filtered through celite and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel eluted with 5 % - 10 % 2M ammonia in methanol / dichloromethane to afford the de-benzylated product.

30

187
187

We claim :

1. A compound according to Formula I :



Formula I

wherein :

X is a C=O group or an SO₂ group ;

Y is selected from the group consisting of $-\text{[CHR}_1\text{]}_m-$, $-\text{CH}_2\text{CH=CH}-$, and $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;

m is an integer selected from the group consisting of 1, 2, and 3;

n is an integer selected from the group consisting of 0, 1, and 2;

p is an integer selected from the group consisting of 0, 1, and 2;

R₁, R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of H and alkyl ;

Ar₁, Ar₂ and Ar₃ are independently selected aryl groups, optionally substituted with up to five substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy, heterocycloalkyl, heterocycloalkyloxy, alkanoyl, thioalkyl, aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyalkoxy, cycloalkyl-substituted alkyl, cycloalkyloxy-substituted alkyl, cycloalkyl-substituted alkoxy, cycloalkyloxy-substituted alkoxy, heterocycloalkyl-substituted alkyl, heterocycloalkyloxy-substituted alkyl, heterocycloalkyl-substituted alkoxy, heterocycloalkyloxy-substituted alkoxy, thioaryl, aralkylthio, thioaryl-alkyl, halo, NO₂, Ph, CF₃, OCF₃, CN, OH, methylenedioxy, ethylenedioxy, SO₂NRR', NRR', CO₂R (where R and R' are independently selected from the group consisting of H and alkyl) and aryl. The aryl substituent may be further substituted with any substituent selected from the preceding list;

with the following provisos :-

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO

Radicación 05-80405
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Oficio 13291
Folios 009

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US2004/001211

Fecha de Presentación Internacional

10/02/2004

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 le comunica:

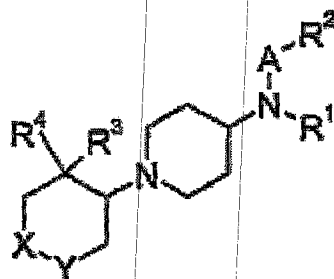
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 45 a 163 como se radicó inicialmente.
1.2. Reivindicaciones: Folios 164 a 172 como se radicó inicialmente.
1.3. Prioridad: EP 3003526.5 del 17/02/2003

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA.

Objeto de la invención: El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos derivados de piperidina de fórmula general (I), procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos.



Reivindicación 1 a 18 y 20: Compuestos de fórmula general (I).

Reivindicación 19: Procesos para preparar compuestos de fórmula (I).

Reivindicaciones 21 a 23: Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud de patente es la necesidad de proveer compuestos que actúen como inhibidores de transportadores de glicina GlyT-1 y sean útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de piperidin-bencensulfonamida de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 211/58, A61K 31/44 y A61P 25/18.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 se utilizan términos como *alquilo inferior*, *alcoxi inferior* y *heteroarilo*, que son muy generales y no son lo suficientemente concisos.

Los procesos de la reivindicación 19 deben indicar de manera más concisa las condiciones de reacción.

Los sustituyentes de la fórmula (I), tienen muchos significados diferentes que generan un gran número de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo, con lo cual no se estaría delimitando de manera concisa la materia objeto de la invención.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 17/02/2003, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

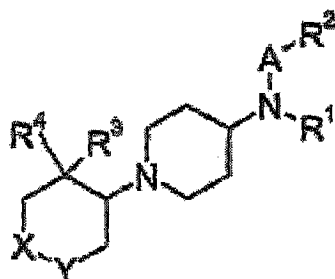
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/81308	AMINOPIPERIDINES	01/11/2001

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

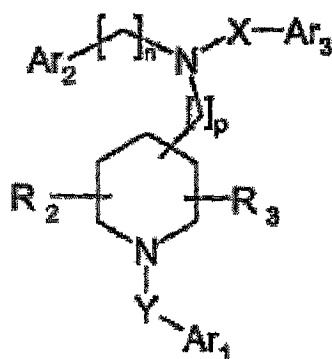
5.1. Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la presente solicitud reivindica compuestos de fórmula (I).

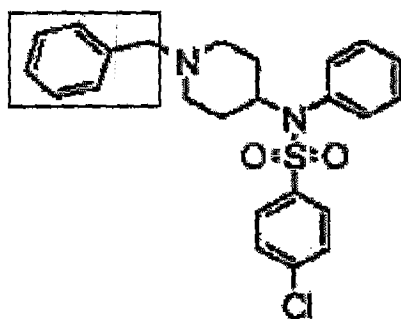


Donde A es SO₂, X e Y son CH₂ y R¹ y R² corresponden, entre otros, fenilo o fenilo sustituido, formando así piperidin-bencenosulfonamidas sustituidas que corresponden a los compuestos sustentados en la descripción.

El documento D1 (reivindicación 1) describe compuestos de fórmula:



Al realizar los reemplazos en los sustituyentes de la fórmula divulgada en D1 se obtienen compuestos de fórmula estructural (página 57):



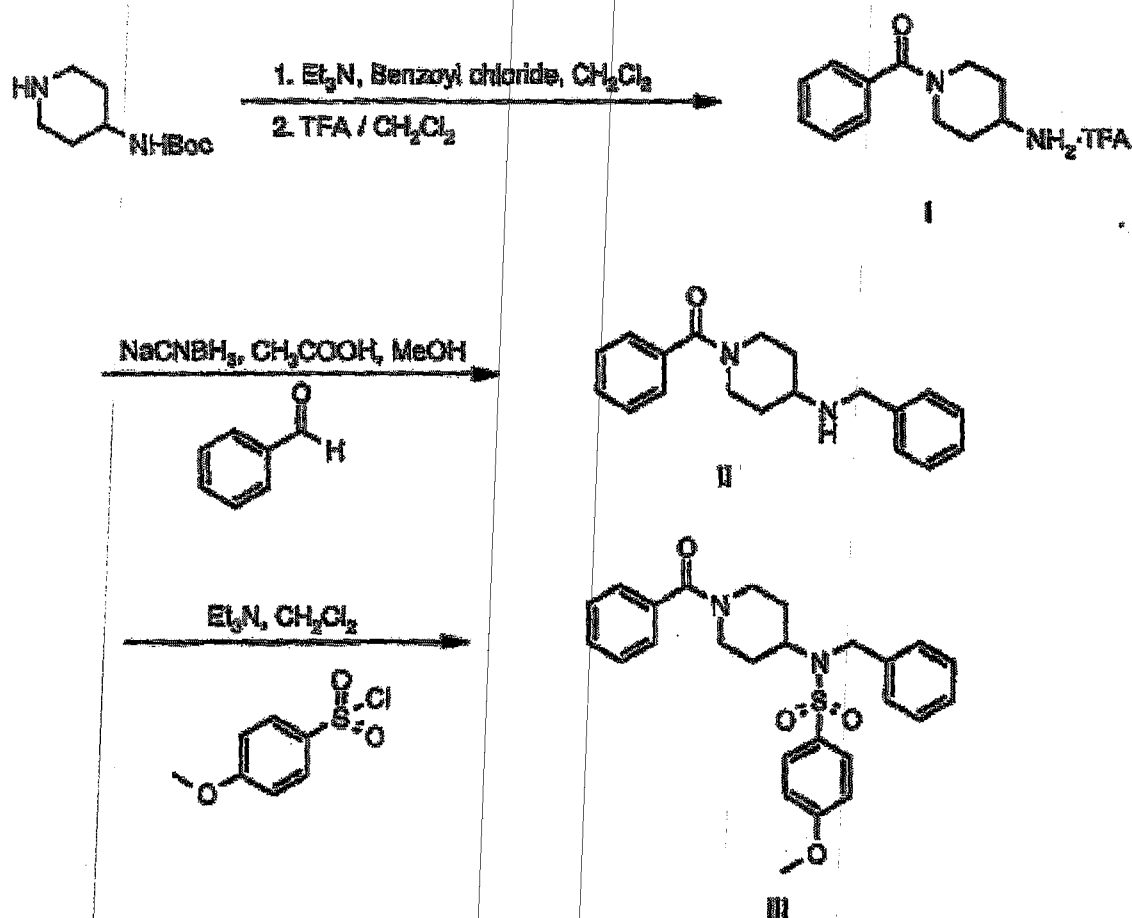
Los compuestos de la presente invención tienen una estructura de piperidin-bencenosulfonamidas muy similar a las de D1, **diferenciándose únicamente en el sustituyente del átomo de nitrógeno del anillo de piperidina** remarcado en el cuadro.

Además de la similitud estructural de los compuestos de fórmula (I) con los compuestos descritos en D1, estos últimos **también poseen una actividad farmacológica como inhibidores de transportadores de glicina GlyT-1** con datos experimentales de Cl₅₀ del orden de los μM.

La diferencia estructural indicada, no parecen concederle a los compuestos de fórmula (I) de la presente invención un efecto técnico inesperado, ventaja o mejora con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que **siguen teniendo las mismas propiedades farmacológicas como inhibidores de transportadores de glicina GlyT-1** y no se presentan datos que demuestren una actividad sorprendente, inesperada o una mayor eficacia, por lo tanto se les puede considerar compuestos alternativos a los ya conocidos.

La reivindicación 19 reivindica procesos para preparar piperidin-bencenosulfonamidas de fórmula (I).

El documento D1 divulga procesos de obtención de este tipo de compuestos (páginas 21 y 22) que comprenden reactivos similares a las del literal (a) de esta reivindicación, **diferenciándose solamente en la presencia de algunos compuestos como el $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ para llevar a cabo la reacción**, tal como se muestra a continuación:



Como se puede apreciar, D1 sugiere la sulfonación de piperidinas sustituidas con compuestos de fórmula RSO_2Cl , tal y como lo indica el literal (a) de la reivindicación 19, por lo cual se puede considerar un proceso alternativo al ya conocido.

Teniendo en cuenta el problema técnico de la actual solicitud, el cual es la necesidad de proveer compuestos que actúen como inhibidores de transportadores de glicina GlyT-1 y sean útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, vemos que la información de la anterioridad citada, le sugiere al experto en la materia, con sus conocimientos generales, sintetizar piperidin-bencenosulfonamidas de propiedades farmacológicas ya conocidas y solucionar así este problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 01/81308	1 a 23	Nivel Inventivo

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 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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
17 OCT. 2008

CONCEPTO TECNICO No. 2720	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---