

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-080405- -00003-0000

Fecha: 2009-01-13 16:14:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

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 al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de Octubre de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico número **2720** bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

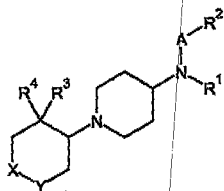
En primera instancia el señor Examinador objeta la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio señalando específicamente las reivindicaciones 1 y 19 presentadas.

Sobre este particular me permito señalar que, acatando dichas objeciones, es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de manera tal que dicho capítulo sea completamente claro y conciso al reclamar los derivados de piperidin-bencensulfonamida objeto de la invención.

De esta forma, tomando en consideración la mención que hace el señor Examinador con respecto a que los términos "*alquilo inferior*", "*alcoxilo inferior*" y "*heteroarilo*" incluidos en la reivindicación 1 son muy generales, se han sustituido dichos términos por sus definiciones consignadas en las páginas 8 y 9 de la descripción de la presente solicitud, restringiendo por ejemplo el término "*heteroarilo*" al hacer referencia al sustituyente R³ únicamente a piridinilo, y el término "*arilo*" únicamente a "*fenilo*" para el significado de R¹.

Como consecuencia la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

"1. Compuestos de la fórmula



en la que

R^1 es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, $-(CH_2)_n$ -fenilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, $-OCF_3$, halógeno, $-NR'R''$ o trifluorometilo, o es piridilo o pirimidinilo;

R^2 es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, $-(CH_2)_n$ -fenilo, o $-(CH_2)_n$ -naftilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, $-NR'R''$, hidroxilo, o por un grupo pirazolilo, o es un radical aromático heterociclilo monovalente de 5 o 6-miembros donde los heteroátomos son seleccionados de N, O ó S, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o halógeno;

R^3 es piridinilo o es fenilo, sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R^4 es hidrógeno o hidroxilo;

A es $-S(O)_2-$ ó $-C(O)-$;

X, Y son con independencia entre sí $-CH_2-$ u $-O-$,

con la condición de que X e Y no sean simultáneamente $-O-$;

$R'R''$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o $-C(O)-$ alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

n es 0, 1 o 2 ;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos".

De manera similar, y con el fin de guardar coherencia, estos mismos términos han sido sustituidos en las reivindicaciones 2, 17 y 18 originalmente presentadas.

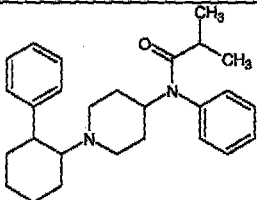
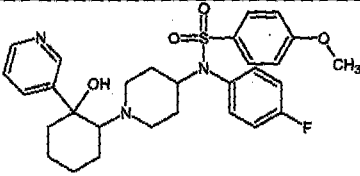
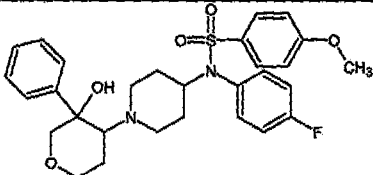
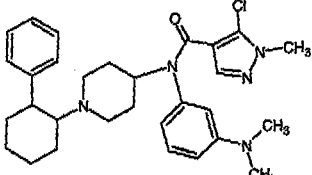
Por otro lado, el señor Examinador resalta que se requiere indicar de forma más concisa las condiciones de reacción del proceso reclamado en la reivindicación 19.

Tomando en consideración esta objeción, el solicitante ha modificado dicha reivindicación 19 para clarificar las posibles bases presentes, el disolvente y la temperatura de cada una de las reacciones allí reclamadas, en concordancia con lo enseñando en las páginas 17 a 25 de la descripción de la solicitud en estudio.

Finalmente, con respecto a los sustituyentes sobre la fórmula (I), el señor Examinador señala que "tienen muchos significados diferentes que generan un gran número de compuestos que no se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo".

Sobre este particular me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones 1, 2, 17 y 18 han restringido de manera significativa la cantidad de compuestos que estarían cobijados bajo el alcance de estas reivindicaciones.

Además, me permito resaltar que hacer una restricción mayor a los significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) implicaría dejar fuera de protección algunos de los 214 ejemplos específicos de compuestos consignados en la descripción, toda vez que, tal como se muestra en la siguiente tabla, cada uno de los significados de dichos sustituyentes ahora incluidos en el capítulo reivindicatorio está ilustrado por dichos ejemplos:

Ejemplo	Sustituyentes
 Ejemplo 4	X= Y= -CH ₂ -, A = -C(O)-, R ¹ = -(CH ₂) _n fenilo sin sustituir, n=0, R ² = alquilo C ₃ ramificado, R ³ = fenilo sin sustituir, R ⁴ = hidrógeno.
 Ejemplo 116	X= Y= -CH ₂ -, A = -S(O) ₂ -, R ¹ = -(CH ₂) _n fenilo sustituido halógeno, n=0, R ² = fenilo sustituido alcoxi C ₁ , R ³ = piridin-3-ilo sin sustituir, R ⁴ = hidroxilo.
 Ejemplo 164	X=-O- Y= -CH ₂ -, A = -S(O) ₂ -, R ¹ = -(CH ₂) _n fenilo sustituido halógeno, n=0, R ² = fenilo sustituido alcoxi C ₁ , R ³ = fenilo sin sustituir, R ⁴ = hidroxilo.
 Ejemplo 204	X= Y= -CH ₂ -, A = -C(O)-, R ¹ = -(CH ₂) _n fenilo sustituido NR'R'' con R'R'' cada uno alquilo C ₁ , n=0, R ² = radical heterocíclico aromático 5 miembros, donde el heteroátomo es nitrógeno, sustituido alquilo C ₁ y halógeno, R ³ = fenilo sin sustituir, R ⁴ = hidrógeno.

Como consecuencia, todos los significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) se encuentran plenamente sustentados en la descripción de la presente solicitud.

Por último me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio no amplían de forma alguna el alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están restringiendo los posibles significados de los sustituyentes de la fórmula (I) de acuerdo con lo revelado en la descripción de la solicitud, y se están introduciendo condiciones de reacción igualmente consideradas en dicha descripción.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar los derivados de piperidin-bencensulfonamida materia de la invención, cumpliendo a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

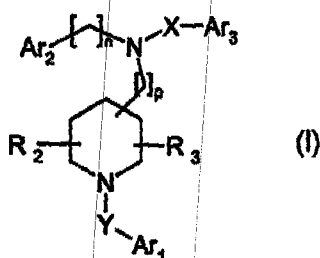
4. NIVEL INVENTIVO

Por otro lado, el señor Examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **WO0181308 (D1)**.

Con respecto a este documento el señor Examinador asegura que *"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 de la invención no tiene nivel inventivo"*.

Sobre este particular me permito señalar que no existe ninguna indicación dentro de las enseñanzas del documento **D1** que condujera a la persona versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias sobre los compuestos allí revelados para obtener aquellos que son objeto de la presente invención. Tan es así que dicho documento fue citado dentro del Reporte de Búsqueda Internacional correspondiente a la presente solicitud, y fue clasificado en la categoría "A", es decir, que hace parte del estado de la técnica en general pero que no es de relevancia para la patentabilidad de la invención.

Dicho documento **D1** revela compuestos de la fórmula general:



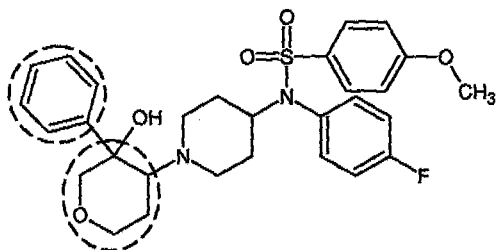
los cuales inhiben el transporte (o retoma) de glicina por medio del transportador GlyT-1, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de desórdenes relacionados con el sistema nervioso central.

Si bien es cierto que existen similitudes estructurales entre los compuestos de **D1** y aquellos que son objeto de la presente solicitud, **la persona versada en la materia debería realizar la selección de por lo menos tres sustituyentes sobre la fórmula general (I) de D1 y modificar la molécula resultante para poder obtener los derivados de piperidin-bencensulfonamida de la invención.**

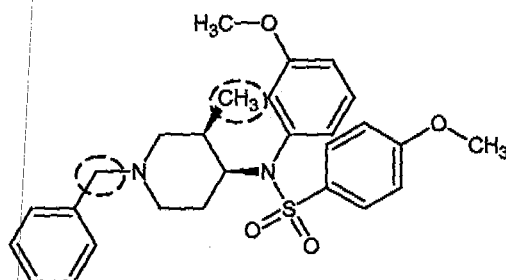
Así, en primer lugar para obtener la estructura central de los compuestos de la presente solicitud a partir de dicha fórmula general (I) de **D1**, habría que escoger específicamente la equivalencia de $p=0$, fijar este sustituyente en la posición 4 del anillo de piperidina, seleccionar que tanto R^2 como R^3 sean hidrógeno, y que Ar^2 siempre sea fenilo.

A pesar del hecho de que **D1** revela compuestos donde se ha hecho esta selección de sustituyentes, dicho documento no señala la utilidad de esta combinación específica, ni indica que influencia puede tener ésta en la actividad biológica del compuesto.

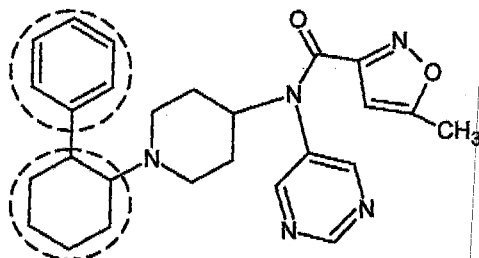
Sumado a lo anterior, los compuestos resultantes de esta selección de sustituyentes sobre la fórmula general (I) de **D1** difieren significativamente de aquellos que son parte de la presente invención:



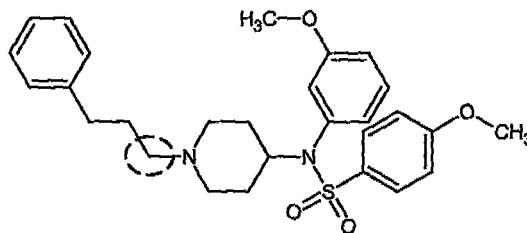
Ejemplo 164, presente solicitud



Ejemplo 1.67, D1



Ejemplo 214, presente solicitud



Ejemplo 1.80, D1

Como se observa en la figura anterior mientras que en los ejemplos consignados en D1 el nitrógeno de la piperidina siempre está unido a un carbono metilénico acíclico, en los compuestos de la presente invención dicho nitrógeno de la piperidina siempre está unido a un anillo saturado de 6 miembros, el cual tiene en el carbono adyacente a la unión un anillo aromático.

Si se tiene en consideración que todos los compuestos revelados en **D1** tienen dicho carbono acíclico unido al nitrógeno de la piperidina, la persona versada en la materia supondría que esta sección estructural es fundamental para la actividad del compuesto y no tendría ninguna razón para modificarla.

En vista de lo anterior, surge aquí la pregunta ¿por qué la persona versada en la materia modificaría específicamente esta parte de la estructura y no otra? Es decir, ¿por qué no mantiene este motivo estructural que es constante en todos los compuestos de D1 y busca modificar otras secciones de la molécula?

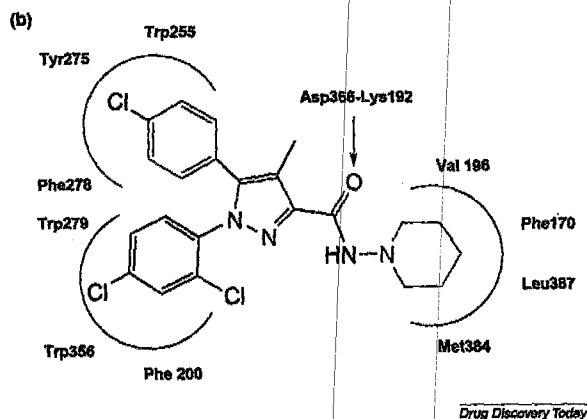
Sumado a esto, ¿por qué la persona versada en la materia introduciría específicamente un anillo saturado de 6 miembros, unido en la posición orto a un grupo aromático, y no realizaría otro tipo de modificación, como por ejemplo un anillo de 5 miembros o un anillo aromático? Si se tiene en consideración que el documento **D1** no contempla la posibilidad de que el nitrógeno de la piperidina esté unido a ningún otro grupo, no existe ninguna indicación que haga pensar que los compuestos resultantes de esta modificación mantendrán la actividad biológica deseada.

Dentro de este contexto, me permito resaltar que la persona versada en la materia reconocería las diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y aquellos revelados en D1, son significativas, y que de ninguna manera se podría prever el efecto que tendrían estos cambios estructurales en la actividad biológica de la molécula.

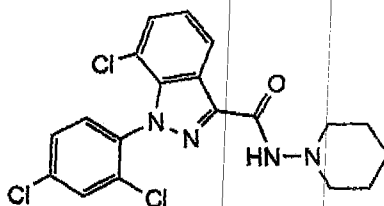
En este sentido, la persona versada en la materia estaría familiarizada con el hecho que cambios estructurales pequeños sobre un compuesto pueden tener un efecto significativo en su actividad, toda vez que la interacción de un compuesto con su molécula biológica objetivo depende de diversos factores como son los puentes de hidrógeno, las fuerzas electrostáticas y de van de Waals, y la estructura tridimensional de la molécula.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a candidatos de antagonistas del receptor canabinoide CB₁ conocidos ampliamente en el campo técnico. Uno de los primeros inhibidores selectivos conocidos de este receptor es el rimonabant, el cual

ha sido objeto de diversos estudios estructura-actividad permitiendo así establecer los sitios de interacción del compuesto con la cadena del receptor tal como se muestra en la figura:



Sin embargo, a pesar de tener una idea clara de los motivos estructurales que interaccionan con cada parte del receptor, es difícil predecir el efecto que tendrán las modificaciones estructurales sobre la molécula. Por ejemplo, al fusionar en anillo bencénico monosustituido de la posición 5 con el anillo central de pirazol, se obtiene un compuesto de estructura muy similar al rimonabant (ver figura siguiente), pero que presenta 67 veces menos afinidad al CB₁.



Este hecho claramente demuestra que la conformación estructural de un compuesto tiene una influencia significativa en su comportamiento biológico, toda vez que dicha conformación afecta la interacción del compuesto con su molécula biológica objetivo.

Dentro de este marco de ideas, no existe ninguna razón por la cual la persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1, modificara específicamente la sección estructural unida al nitrógeno piperidínico y menos aún que lo hiciera sustituyendo el carbono acíclico existente en todos los compuestos de D1 por un anillo de 6 miembros saturado que en la posición "orto" presenta siempre como sustituyente un anillo aromático, máxime cuando el documento D1 no sugiere de ninguna manera la utilidad de realizar esta modificación.

Dicha persona versada en la materia reconocería también que el introducir un anillo saturado de 6 miembros a una molécula modifica ampliamente la estructura

tridimensional del compuesto, y por lo tanto dicha modificación podría tener un efecto significativo en la actividad biológica.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la pregunta a contestar no es si la persona versada en la materia **podría** realizar la modificación sobre el arte previo, sino si realmente lo **habría** hecho. **Esto implica que debe existir una motivación en las enseñanzas de dicho estado del arte que hagan suponer que existe una utilidad en modificar de una cierta manera lo ya existente para que dicha persona versada en la materia se tome el trabajo de hacerlo.**

Este hecho está completamente en concordancia con lo establecido por el **Manual Andino para el examen de solicitudes de patente** con respecto a la evaluación de nivel inventivo de una solicitud:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)"¹ (resaltado fuera de texto).*

De esta forma, al no existir ninguna sugerencia dentro de las enseñanzas de **D1** que lleve a la persona versada en la materia a modificar específicamente la sección estructural unida al nitrógeno de la piperidina introduciendo un anillo de 6 miembros saturado directamente unido a dicho nitrógeno y en la posición orto de este anillo un grupo aromático, el documento **D1** no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Por otro lado, el señor Examinador señala que los compuestos revelados en **D1** *"tienen una actividad como inhibidores de transportadores de glicina GlyT-1 con datos experimentales de CI_{50} del orden de los μM ", y que los compuestos de la presente solicitud tienen las mismas propiedades farmacológicas 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".*

A este respecto me permito señalar que los datos proporcionados en la página 27 de la descripción de la solicitud en estudio son suficientes para que la persona versada en la materia reconozca que los derivados de piperidin-bencensulfonamida de la invención tienen una alta actividad en la inhibición del GlyT-1, con valores de IC_{50} menores a $0,1 \mu M$.

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 77.

Esta actividad es en sí misma sorprendente, dadas las marcadas diferencias estructurales existentes entre los compuestos revelados en el estado del arte y aquellos que son objeto de la presente solicitud.

Ahora bien, con respecto a la actividad de los compuestos de **D1**, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, dicho documento no brinda ningún valor numérico con respecto a los valores de IC_{50} con respecto a GlyT-1, sino que únicamente señala que *"los compuestos de la presente invención fueron activos como inhibidores de GlyT-1"* (línea 14, página 48, **D1**), por lo que no es posible afirmar que los compuestos de la invención tengan la *"misma actividad farmacológica"* que aquellos de **D1**.

Sumado a lo anterior, es claro que, tal como lo contempla el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000, la invención debe ser presentada de forma tal que se muestre el aporte que se hace al campo técnico correspondiente y las *"eventuales ventajas"* que la invención tenga con respecto al arte previo, lo que significa que una invención no necesariamente tiene que tener dichas ventajas para ser patentable siempre y cuando cumpla con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial contemplados en el Artículo 14 de dicha Decisión 486 de 2000.

De esta forma, la presente invención, tal como ha sido revelada, claramente permite que la persona versada en la materia reconozca que los derivados de piperidin-bencensulfonamida objeto de la solicitud son altamente efectivos en la inhibición de GlyT-1 a pesar de las diferencias estructurales significativas que tienen dichos compuestos con respecto a aquellos existentes en el arte previo, lo que evidentemente es un hecho sorprendente.

Por lo tanto, la presente solicitud a todas luces posee Nivel Inventivo con respecto al estado del arte más próximo.

Finalmente, el señor Examinador resalta que la reivindicación 19 presentada en su literal a) presentaría reactivos similares a aquellos considerados en **D1** para la sulfonación de piperidinas, resaltando que por lo tanto el proceso de dicha reivindicación 19 *"se puede considerar un proceso alternativo al ya conocido"*.

Sobre este particular me permito señalar que dado que los compuestos de la invención son nuevos e inventivos, de igual forma lo serán los procesos para la obtención de dichos compuestos, tal como lo señala el **Manual Andino para el Examen de solicitudes de patente:**

"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto".²

Adicionalmente, para la persona versada en la materia sería claro que si un compuesto es nuevo esto significa que dicho compuesto nunca ha sido sintetizado, y que aún cuando el mencionado compuesto presente similitudes estructurales con otros revelados en el estado del arte, no es posible tener certeza de cual es la ruta de síntesis más adecuada para obtener dicho compuesto, toda vez que los cambios estructurales tienen incidencia directa sobre propiedades como la solubilidad, y la reactividad de una molécula.

Consecuentemente, no es posible predecir que un compuesto que no ha sido nunca obtenido pueda ser sintetizado de manera exitosa por uno u otro método, sin realizar el ensayo experimental y ajustar continuamente las condiciones de reacción. Por lo tanto, el proceso de obtención de un compuesto nuevo es claramente inventivo, a pesar de que guarde semejanza con procesos ya reportados en estado del arte.

Por último, me permito señalar que un indicio con respecto a la patentabilidad de la presente solicitud lo constituye el hecho que a dicha solicitud le ha sido concedido el beneficio de patente en Europa y Estados Unidos (EP1594840B1 y US7176316B2).

5. CONCLUSIÓN

Para concluir, me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea totalmente claro y conciso al reclamar los derivados de piperidin-bencensulfonamida de la invención.

Por otro lado, el análisis realizado con respecto a las enseñanzas del documento D1 estableció de forma incontrovertible que no existe ninguna indicación en dicho documento que conduzca a la persona versada en la materia a modificar específicamente una sección estructural de los compuestos allí revelados para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud, siendo por tanto dicha solicitud Inventiva frente al estado del arte más próximo.

² Ibid página 8, ver página 80.

203 203

LLOREDA & CIA. S. A.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 09 - 631 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia de las páginas 121 a 128 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

05-080.405

204 204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 651
FECHA : ENERO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-080405- -00003-0000

Fecha: 2009-01-13 16:14:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10530601	06/01/2009	5,175,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

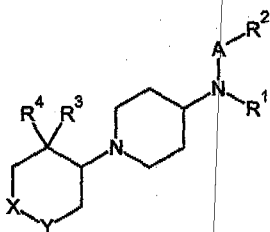
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula



en la que

R^1 es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, $-(CH_2)_n$ -fenilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, $-OCF_3$, halógeno, $-NR'R''$ o trifluorometilo, o es piridilo o pirimidinilo;

R^2 es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, $-(CH_2)_n$ -fenilo, o $-(CH_2)_n$ -naftilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, $-NR'R''$, hidroxilo, o por un grupo pirazolilo, o es un radical aromático heterociclico monovalente de 5 o 6-miembros donde los heteroátomos son seleccionados de N, O ó S, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o halógeno;

R^3 es piridinilo o es fenilo, sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R^4 es hidrógeno o hidroxilo;

A es $-S(O)_2-$ ó $-C(O)-$;

X, Y son con independencia entre sí $-CH_2-$ u $-O-$,

con la condición de que X e Y no sean simultáneamente $-O-$;

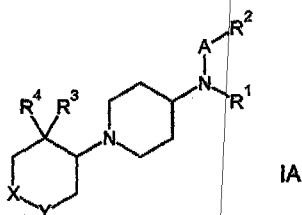
$R'R''$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o $-C(O)-$ alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

n es 0, 1 o 2 ;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

206 206

2. Compuestos de la fórmula



según la reivindicación 1, en los que

R^1 es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, bencilo o es fenilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, halógeno o trifluorometil;

R^2 es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, bencilo, tiofenilo o es fenilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, halógeno o trifluorometil, nitro, amino, hidroxil o $-NHC(O)-$ alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R^3 es piridin-3-il, piridin-4-il o es fenilo, sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R^4 es hidrógeno o hidroxil;

A es $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$;

X, Y son con independencia entre sí $-CH_2-$ u $-O-$, con la condición de que X e Y no son simultáneamente $-O-$;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que X e Y son ambos $-CH_2-$, A es $-S(O)_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidrógeno.

4. Compuestos según la reivindicación 3, que son (+/-) -3, 4-dicloro-N-fenil-N- [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]- bencenosulfonamida, (+/-)-4-metoxi-N- (3-metoxi-fenil)-N- [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida, (+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida, (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida, (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-

207 207

piperidin-4-il]- bencenosulfonamida, (+/-) -4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida ó (+)-4-metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida.

5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidrógeno.

6. Compuestos según la reivindicación 5, dichos compuestos son (+/-)-3-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida, (+/-)-4-fluoro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida, (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometil-benzamida o (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida.

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 fenilo es sin sustituir y R^4 es hidroxil.

8. Compuestos según la reivindicación 7, que son (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3- metoxi-benzamida, (+/-)-N- (4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3- metoxi-benzamida, (+/-)-4-fluoro-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida, (+/-)-N- [cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida o (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-N-p-tolil- benzamida.

9. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por cloro, flúor o metilo, y R^4 es hidroxil.

10. Compuestos según la reivindicación 9, que son (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, (+)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-(2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-

N-fenil-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida, (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-N-[cis-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida o (+/-)-N-[trans-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida.

11. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son ambos $-CH_2-$, A es $-S(O)_2-$, R^3 es piridin-3-il o piridin-4-il y R^4 es hidroxil.

12. Compuestos según la reivindicación 11, que son (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida, (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida o (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida.

13. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-CH_2-$, Y es $-O-$, A es $-S(O)_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxil.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, que es (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida.

15. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxilo.

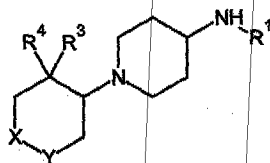
16. Un compuesto según la reivindicación 15, que es (+/-)-N-(4-fluoro-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida.

17. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^3 es piridinilo, sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo C_1C_6 lineal o ramificado.

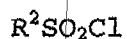
18. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^2 es un radical aromático heterociclilo monovalente de 5 o 6-miembros donde los heteroátomos son seleccionados de N, O ó S, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo C_1C_6 lineal o ramificado o halógeno y R^4 es hidrógeno.

19. Procesos para la obtención de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en

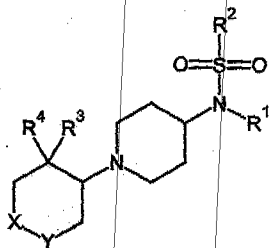
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en la presencia de una base seleccionada de diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina y 1,8-diazabicyclo[5,4.0]undec-7-eno y/o un capturador de protones como es 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsililoxi-propeno, a temperatura ambiente, para obtener un compuesto de la fórmula



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05 80405
Clasificación Internacional (IPC): C07D 211/58, A61K 31/44 y A61P 25/18
Concepto Técnico No. 423

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 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

- Descripción: Folios 45 a 163 como se radicó inicialmente.
- Reivindicaciones: Folios 205 a 212 como se radicó inicialmente.
- Prioridad: Folio 1 EP 3003526.5 del 17/02/2003
- Respuesta del solicitante: Folios 193 a 212.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA.

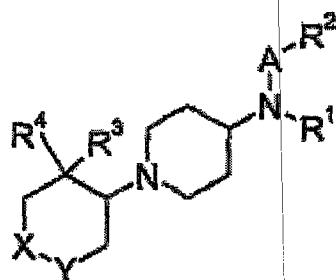
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en nuevos compuestos derivados de piperidin-bencensulfonamida de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer nuevos 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.

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



Reivindicación 19: Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I).

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

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

Descripción: (artículo 28 D 486)

La descripción divulga de manera clara y completa la invención para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto, cumple con el requisito de claridad y comprensión de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones: (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 23 son claras, concisas, están enteramente sustentadas en la descripción y cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud de patente comprende solamente una invención y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

El objeto de la presente solicitud puede ser considerado como una invención de acuerdo al artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 11 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 23, no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. 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.

Novedad: (artículo 16 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 23 se refieren a compuestos derivados de piperidin-bencensulfonamida de fórmula general (I), sus composiciones farmacéuticas y a un proceso para la preparación de los mismos.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos, composiciones farmacéuticas y procesos reivindicados en la presente solicitud con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos ni composiciones farmacéuticas ni procesos iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 23 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 23 se refieren a compuestos derivados de piperidin-bencensulfonamida inhibidores de GlyT-1 de fórmula general (I), sus composiciones farmacéuticas y a un proceso para la preparación de los mismos.

El estado de la técnica revela compuestos inhibidores de GlyT-1 con un núcleo estructural de aminopiperidina donde el Nitrógeno de la piperidina siempre está unido a un carbono metilénico y/o a una cadena alquílica.

La presente invención describe nuevos compuestos derivados de piperidin-bencensulfonamida que tienen diferencias estructurales significativas con respecto a estado de la técnica, entre ellas, la unión del Nitrógeno de la piperidina a un anillo saturado de 6 miembros el cual tiene en el carbono adyacente a la unión, un anillo aromático.

Los compuestos de la invención demuestran tener una mayor afinidad por el receptor GlyT-1 dada por valores de CI_{50} menores a $0,1 \mu M$, lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para una persona versada en el estudio de este tipo de compuestos.

Aplicación Industrial: (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 23 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

9. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 23 (folios 205 a 212).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 423	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------------	--

216