

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 00042340 00010001 Folios: 5
Fecha (AMD): 2004-09-07 16:53:00
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Expediente número
00-042.340.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, otorgado a favor del **SUSCRITO (GUSTAVO TAMAYO)** y/o a la doctora ALICIA LLOREDA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).
4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de:
 - (a) Documento que acredita al SUSCRITO y/o a la doctora ALICIA LLOREDA y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

(b) Certificación Notarial expedida el 17 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 258651 de 3 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-014.527**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172
Código 231



abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

COMO EL TITULO DEL CIRCULO
DE DERECHO HA CONSTATADO QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENGO A LA VISTA
13 SET 2004

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2004*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

P. Kuster
Notar

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4

Nº 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

COPIA NOTARIAL DEL DOCUMENTO ORIGINAL
DE LA SOCIEDAD, HANDE CONTESTAR QUE LA
FIRMA ORIGINAL ES LA ORIGINAL
QUE SE ENVIÓ AL NOTARIO
03 SET 2004
PABLO ARRIAS BARAJAS
NOTARIO (B)

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kusch

3. in his/her function as Att. Noter

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Sole)

6. on

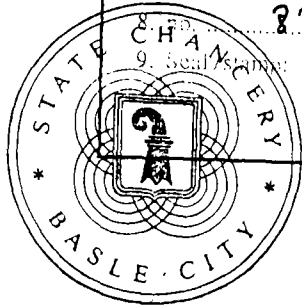
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835 / 10 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



COMO NOTARIO FETTO IN DEL CANTONE
DE SOCCA, NERO CERTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

[Signature]

JOSE MANUEL GARCIA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

DE BOGOTÁ, HACER CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE EL TENGO A LA VISTA

03 SET 2004

ASILE MERCEDES URICOECHEA T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

758651

7004 SET - 3 P 12: 12

Mano Uncochea

ues

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO ASISTO EN DEL DISEÑO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VERBA
03 SET 2004
PABLO MENDEZ SANCHEZ
NOTARIO

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

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GUSTAVO TAMAYO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00042340
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	6867
	Folios	011

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:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 5 a 37) y las reivindicaciones 1 a 12 (Folios: 38 y 39), 13 (folio: 77).

La presente solicitud reivindica prioridad europea N° EP99111126.1 de 08 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de etan sulfonil-piperidina".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos derivados de etan-sulfonil-piperidina que son bloqueadores selectivos de subtipos de receptores del NMDA (N-metil-D-aspartato), los cuales tienen una función clave en la modulación de la actividad y plasticidad neuronal, lo cual los hace actores clave en procesos de inducción que son fundamentales para el desarrollo del CNS, incluyendo el aprendizaje y formación y función de la memoria.

Según la descripción, en las condiciones patológicas de formas agudas y crónicas de neurodegeneración, la sobreactivación de los receptores del NMDA es un acontecimiento clave para provocar la muerte de las células neuronales. Los receptores del NMDA están compuestos por miembros de dos familias de subunidades, a saber, la NR-1 y la NR-2, las cuales se originan de diferentes genes. Los miembros de las dos familias de subunidades muestran una distinta distribución en las diferentes áreas del cerebro.

Posibles indicaciones terapéuticas para los bloqueadores específicos de subtipos de receptores del NMDA, incluyen las formas agudas de neurodegeneración causadas por ejemplo por la apoplejía, trauma cerebral, formas crónicas de neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad

de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica), neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o víricas, enfermedades tales como la esquizofrenia, ansiedad y depresión y dolor agudo/crónico.

De acuerdo con la presente solicitud, los compuestos de fórmula I y sus sales son compuestos genéricamente ya conocidos, aunque no específicamente, descritos en la patente WO 95/25721. Además, se describen compuestos similares en la patente EP 824098 en la cual el anillo de piperidina está substituido con un grupo hidroxilo en la posición 4. Ya es conocido por esta patente que estos compuestos son buenos bloqueadores específicos de subtipos de receptores del NMDA con una alta afinidad para los receptores que contienen la subunidad NR2B, y una baja afinidad para los receptores que contienen la subunidad NR2A.

Según la descripción, los compuestos de los folios: 9 y 10 de la presente solicitud son antagonistas selectivos del subtipo NR2B del NMDA, mientras comparten las propiedades altamente específicas de bloqueo selectivo de subtipos de compuestos de la técnica anterior y son neuroprotectores in vivo, son menos activos como bloqueadores de los canales de potasio hERG, con lo cual es mucho menos probable que tengan actividad pro arrítmica en el hombre.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Compuestos derivados de fórmula general I, que son derivados de etan-sulfonil-piperidina (ver folio: 38).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/18, 31/445.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 08/06/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 95/25721	New 1,4-disubstituted piperidine derivatives useful as medicaments acting on the glutamate receptor	28 de septiembre de 1995
2	EP 0824098	4-hydroxy-piperidine derivatives	18 de febrero de 1998

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

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.

Evaluación de Novedad:

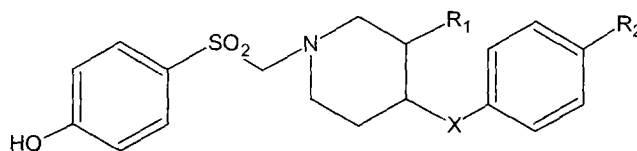
El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

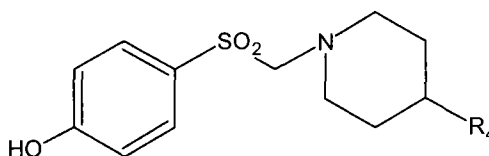
Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00042340 menciona compuestos derivados de etan-sulfonil-piperidina de fórmula I:



- R₁ significa hidrógeno o hidroxilo.
- R₂ significa hidrógeno o metilo.
- X significa -O- o -CH₂-

El documento **WO 95/25721** (folios: 94 a 96) menciona derivados 1,4-piperidina disustituida de fórmula I:



R₄ puede ser un fenilo o bencilo sustituido (corresponde a X-benceno sustituido con R₂ en la presente solicitud).

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El documento **EP 0824098** (folios: 97 a 99) menciona compuestos derivados de 4-hidroxi-piperidina de fórmula I, que son bastante similares a compuestos de la presente solicitud, ~~solo~~ que hay una sustitución con OH en la posición 4 de la piperidina. No obstante, conservan las mismas propiedades farmacológicas y no se aprecia un salto tecnológico relevante. Asimismo, el documento WO 95/25721 (folios:) menciona compuestos que tienen la misma actividad farmacológica de los compuestos de la presente solicitud y que son también muy similares estructuralmente.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades WO 95/25721 y EP 0824098.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

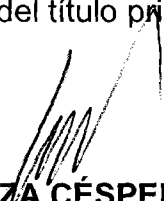
En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

93

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 95/25721	1 a 13	Novedad y Nivel Inventivo
2	EP 0824098	1 a 13	Nivel Inventivo

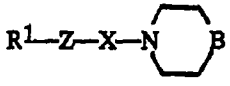
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar 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 la División de Nuevas Creaciones

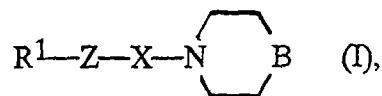
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 5 DE AGO 2005

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1129	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código Nº:
------------------------------	---	-----------------------------------

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 211/32, 401/12, 405/12, 211/22, 211/18, A61K 31/445		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/25721
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	28. September 1995 (28.09.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/00442 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 1995 (23.03.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 10 822.2 24. März 1994 (24.03.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE). HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). JONES, Graham, Jones [GB/DE]; Londoner Strasse 62, D-13349 Berlin (DE). NEUHAUS, Roland [DE/DE]; Niebuhrstrasse 78, D-10629 Berlin (DE). TURSKI, Lechoslaw [PL/DE]; Jörsstrasse 16, D-13505 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NEW 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS MEDICAMENTS ACTING ON THE GLUTAMATE RECEPTOR (54) Bezeichnung: NEUE 1,4-DISUBSTITUIERTE PIPERIDIN-DERIVATE ALS AUF DEN GLUTAMAT-REZEPTOR WIRKENDE ARZNEIMITTEL			
 (I)			
(57) Abstract Compounds having the formula (I) are disclosed, as well as their preparation and use in medicaments.			
(57) Zusammenfassung Es werden Verbindungen der Formel (I) sowie deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln beschrieben.			

Patentansprüche

1.) Verbindungen der Formel I



worin

R^1 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, substituiertes oder unsubstituiertes Pyridin, substituiertes oder unsubstituiertes Naphthalin, substituiertes oder unsubstituiertes Quinolin, substituiertes oder unsubstituiertes Isoquinolin, substituiertes oder unsubstituiertes Indol, substituiertes oder unsubstituiertes Benzothiophen, substituiertes oder unsubstituiertes Benzofuran, substituiertes oder unsubstituiertes Tetrahydrochinolin, substituiertes oder unsubstituiertes Tetrahydroisochinolin, substituiertes oder unsubstituiertes Tetralin, substituiertes oder unsubstituiertes Dihydronaphthalin, substituiertes oder unsubstituiertes Indan, substituiertes oder unsubstituiertes Indanon, substituiertes oder unsubstituiertes Tetralon, substituiertes oder unsubstituiertes Chromen-2-on, substituiertes oder unsubstituiertes Naphthochinon,

Z Sauerstoff, Schwefel, SO oder SO_2 ,

X $-(CH_2)_m-CR^2R^3-(CH_2)_p$ oder

$-(CH_2)_m-CHR^2-(CH_2)_g-CHR^3-(CH_2)_p-$,

B $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} CH-R^4$ und

m, p, g jeweils 0, 1, 2 oder 3,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-6} -Alkanoyloxy bedeuten,

R^4 geradkettiges oder verzweigtes, C_{1-6} -Alkyl, $-CO-$  Y oder einen gegebenenfalls mit C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituierten Phenyl-, Benzyl-, Benzoyl-, α -Hydroxy-Benzyl-, Pyridinyl- oder

96
92

Naphthoyl-Rest bedeutet, wobei der Substituent gleich oder verschieden ein- bis dreifach stehen kann und

Y Sauerstoff, Schwefel oder —NH— bedeuten,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Isomeren.

2.) {1-[3-(1-Naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(2-Naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(2-Nitro-1-naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(1-Nitro-2-naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(2,4-Dinitro-1-naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

(4-Fluorphenyl)-{1-[3-(5-isochinolyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-keton

{1-[3-(1-Brom-2-naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(4-Chlor-2-naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(1-Naphthyloxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

{1-[3-(2-Naphthyloxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

1-{1-[3-(1-Naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-1-(4-fluorphenyl)-methanol

1-{1-[3-(2-Naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-1-(4-fluorphenyl)-methanol

1-Naphthyl-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-ether

2-Naphthyl-{3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propyl}-ether

{1-[3-(1-Brom-2-naphthyloxy)-propyl]-4-piperidyl}-(4-fluorphenyl)-keton

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 824 098 A1

97
93

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
18.02.1998 Bulletin 1998/08(51) Int. Cl.⁶: C07D 211/48, C07D 211/14,
A61K 31/445

(21) Application number: 97111742.9

(22) Date of filing: 10.07.1997

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE(30) Priority: 19.07.1996 EP 96111660
01.04.1997 EP 97105366

(71) Applicant:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel (CH)

(72) Inventors:

• Alanine, Alexander
68400 Riedisheim (FR)

• Büttelmann, Bernd

79650 Schopfheim (DE)

• Heitz Neidhart, Marie-Paule

68220 Hagenthal Le Bas (FR)

• Pinard, Emmanuel

68480 Linsdorf (FR)

• Wyler, René

8002 Zurich (CH)

(74) Representative:

Poppe, Regina et al

F.Hoffmann-La Roche AG

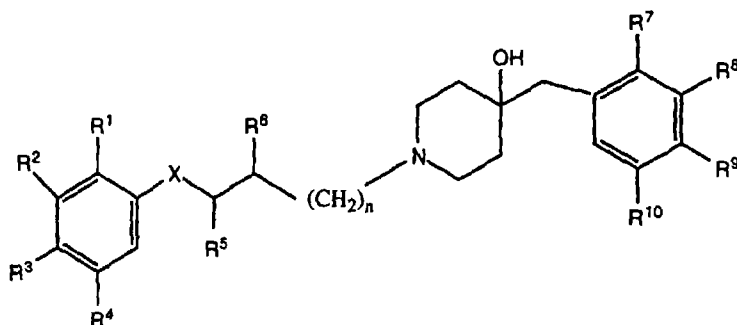
Patent Department (PLP),

124 Grenzacherstrasse

4070 Basel (CH)

(54) 4-hydroxy-piperidine derivatives

(57) The present invention relates to compounds of the general formula



I

wherein

X is -O-, -NH-, -CH₂-, -CH=, -CO₂-, -CONH-, -CON(lower alkyl)-, -S- and -SO₂-;R¹ - R⁴ are, independently from each other hydrogen, halogen, hydroxy, amino, nitro, lower-alkyl-sulfonylamido, 1- or 2-imidazolyl, 1-(1,2,4-triazolyl) or acetamido;R⁵, R⁶ are, independently from each other hydrogen, lower-alkyl, hydroxy, lower alkoxy or oxo;R⁷-R¹⁰ are, independently from each other hydrogen, lower-alkyl, halogen, trifluoromethyl or lower-alkoxy;

n is 0 or 1;

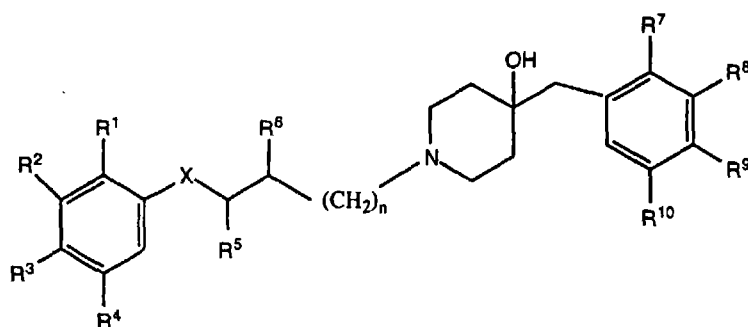
and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

Compounds of the present invention are NMDA(N-methyl-D-aspartate)-receptor subtype selective blockers.

EP 0 824 098 A1

Claims

1. A compound of the formula



I

wherein

- X is -O-, -NH-, -CH₂-, -CH=, -CO₂-, -CONH-, -CON(lower alkyl)-, -S- and -SO₂-;
 R¹ - R⁴ are, independently from each other hydrogen, halogen, hydroxy, amino, nitro, lower-alkyl-sulfonylamido, 1- or 2-imidazolyl, 1-(1,2,4-triazolyl) or acetamido;
 R⁵, R⁶ are, independently from each other hydrogen, lower-alkyl, hydroxy, lower alkoxy or oxo;
 R⁷-R¹⁰ are, independently from each other hydrogen, lower-alkyl, halogen, trifluoromethyl or lower-alkoxy;
 n is 0 or 1;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein X is -O-.

3. A compound according to claim 1 selected from the following group:

- 1-[2-(4-hydroxy-phenoxy)-ethyl]-4-(4-methyl-benzyl)-piperidin-4-ol;
 4-(4-fluoro-benzyl)-1-[2-(4-hydroxy-phenoxy)-ethyl]-piperidin-4-ol;
 N-(4-{2-[4-hydroxy-4-(4-methyl-benzyl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
 N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
 N-(4-{2-[4-(4-chloro-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
 N-(4-{3-[4-(4-fluoro-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-propoxy}-phenyl)-methanesulfonamide;
 1-[2-(4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-4-(4-methyl-benzyl)-piperidin-4-ol.

4. A compound according to claim 1, wherein X is -NH-.

5. A compound according to claim 4 selected from the group consisting of

- 2-(4-benzyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl)-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide and
 2-[4-hydroxy-4-(4-methyl-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide.

6. A compound according to claim 1, wherein X is -CH₂-.

7. A compound according to claim 6 selected from the following group:

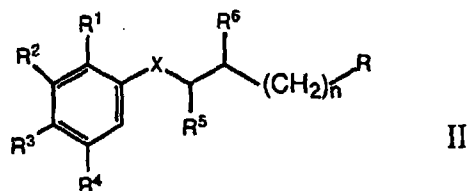
- (RS)-4-benzyl-1-[2-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-piperidin-4-ol;
 (RS)-1-[2-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-4-(4-methyl-benzyl)-piperidin-4-ol;
 (RS)-4-(4-chloro-benzyl)-1-[2-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-piperidin-4-ol.

8. A compound according to claim 1, wherein X is -S- or -SO₂-.

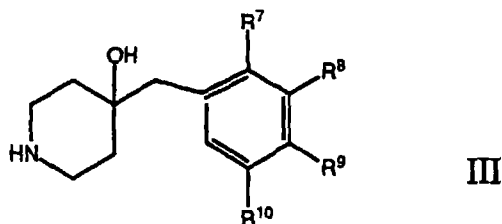
9. A compound according to claim 1, wherein X is -CH=.

10. A compound according to claim 1, wherein X is -CO₂-
11. A compound according to claim 1, wherein X is -CONH-
- 5 12. A compound according to claim 1, wherein X is -CON(lower alkyl).
13. A medicament containing one or more compounds of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an inert carrier for the treatment of diseases.
- 10 14. A medicament according to claim 13 for the treatment of diseases based on therapeutic indications for NMDA receptor subtype specific blockers, which include acute forms of neurodegeneration caused, e.g., by stroke and brain trauma, and chronic forms of neurodegeneration such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS (amyotrophic lateral sclerosis) and neurodegeneration associated with bacterial sclerosis) and neurodegeneration associated with bacterial or viral infections.
- 15 15. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

a) reacting a compound of the formula

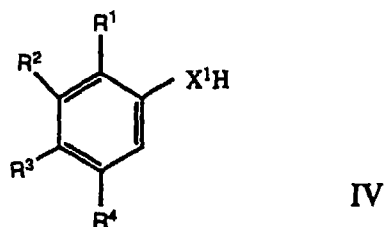


with a compound of the formula



wherein R¹ - R¹⁰ and X have the significances given in claim 1, n is 1, R is a leaving group and R⁶ is an oxo- or hydroxy group, or

b) reacting a compound of the formula



with a compound of the formula