

CAVELIER

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 3
BOGOTA 8, COLOMBIA

Radicación : 00097653 00000006
Fecha (MD): 2003-08-27 16:40:12

Folios: 2 3611
4995

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

TRÁMITE : 002

EVENTO : 001

ACTUACIÓN : 538

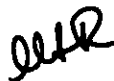
Referencia : Expediente No. 00-097.653
Asunto : Solicitud de patente para: DERIVADOS DE
PIPERAZINA SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y
SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG
Fecha de solicitud : 26 de diciembre de 2000
Publicada en : la Gaceta No. 525 del 28 de febrero de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 03-59,893 por valor de \$335.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 41687 del 24 de diciembre de 2002.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 27 AGO. 2003
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

 COLO 13736 805 031 6
MRE/JFR/ID-000136/WPC13736 NIT. 860.041.367-3

314 310

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097653 00000006
Fecha (AMD): 2003-08-27 16:40:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 8029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,893
FECHA : AGOSTO 25 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534375	25/08/2003	72,770,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	\$ 335,000.00

SOM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Pdo 13736-805-031-6

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-97653

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 525, DE
FECHA 28 DE FEBRERO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL 29 DE MAYO DE 2003.

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** ☒ _____

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07C 217/04, C07D 471/04, 471/10, 233/78, 401/08, 403/08, A61K 31/24, 31/445, 31/415, 31/44, 31/47, 31/495	A1	(11) International Publication Number: WO 97/26240 (43) International Publication Date: 24 July 1997 (24.07.97)
--	----	---

(21) International Application Number: PCT/US97/00587

(22) International Filing Date: 13 January 1997 (13.01.97)

(30) Priority Data:

60/010,346	16 January 1996 (16.01.96)	US
60/017,224	9 May 1996 (09.05.96)	US
60/030,370	5 November 1996 (05.11.96)	US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
(US/US); P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: BILLER, Scott, A.; 31 Second Street, Hopewell, NJ 08525 (US). DICKSON, John, K.; 14 Shelter Rock Road, Eastampton, NJ 08060 (US). LAWRENCE, R., Michael; 48 W. Crown Terrace, Yardley, PA 19087 (US). MAGNIN, David, R.; 40 Cottage Court, Hamilton, NJ 08690 (US). FOSS, Michael, A.; 15 Valerie Lane, Lawrenceville, NJ 08648 (US). ROBL, Jeffrey, A.; 7 Tulip Drive, Newtown, PA 18940 (US). SLUSARCHYK, William, A.; 19 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558 (US). SULSKY, Richard, B.; 71 Gregory Lane, Franklin Park, NJ 08823 (US). TINO, Joseph, A.; 11 Chopin Lane, Lawrenceville, NJ 08648 (US).

(74) Agents: MALATESTINIC, Nicholas, P. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(51) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

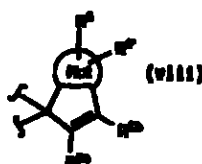
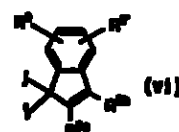
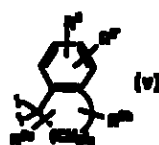
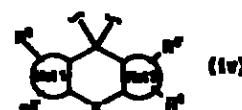
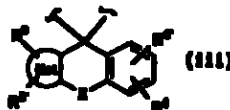
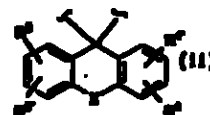
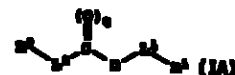
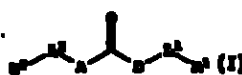
With international search report.

Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: CONFORMATIONALLY RESTRICTED AROMATIC INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METHOD

(57) Abstract

Novel compounds are provided which are inhibitors of MTP and thus are useful for lowering serum lipids and treating atherosclerosis and related diseases, and have the structure (I) or (IA) or (IB) including pharmaceutically acceptable salts thereof or prodrug esters thereof, wherein q is 0, 1 or 2; R¹ is H, alkyl, aryl or halogen; A is (1) a bond; (2) -O-; or (3) (i); B is: (ii) or (iii) or (iv) or (v) (wherein n = 2, 3 or 4) or (vi) or (vii) or (viii); and wherein L², L¹, R¹, R², R³, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R^{4a}, R⁵, X, (ix), (x) and (xi) are as defined herein.



Where M in ID is NO₂, NHCOR^q or NH₂SO₂R^q, ID represents a final product.

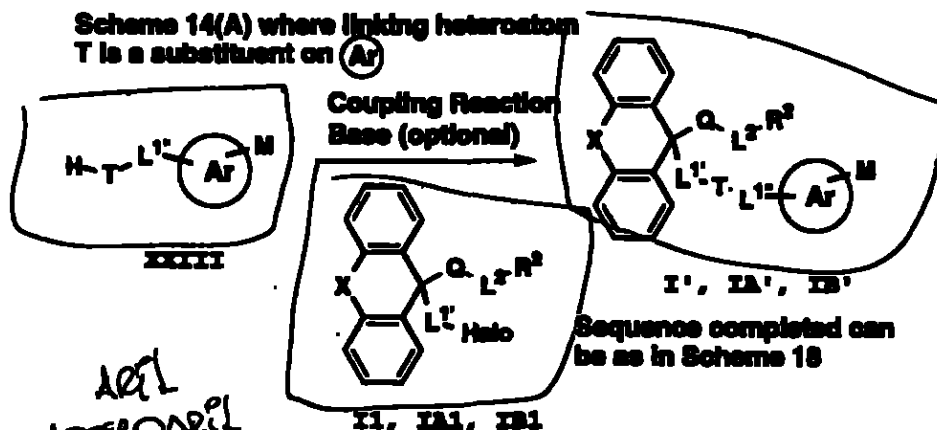
Where M includes a protecting group, the protecting group may be removed as shown in Scheme 18.

Where desired, acid II may undergo amide formation by reaction with amine XXI to form amide XXII via various known procedures, which is then alkylated to form ID.

Reaction Scheme 14

Preparation of Compounds I, IA or IB where R¹ is aryl or heteroaryl.

Scheme 14(A) where linking heteroatom T is a substituent on (Ar)

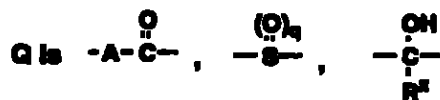


Ar
O HETEROARYL

M and (Ar) are defined as in Scheme 13.

T is either

- (1) a heteroatom (O, NH, N(alkyl) or S), as a substituent on (Ar) linked to (Ar) via the linker L^{1''}, where L^{1''} can either be a bond, or is defined as is L¹, or (as depicted below)
 - (2) a nitrogen atom, as a ring member of Ar, in which case L^{1''} does not exist
- L^{1'} is a linker such as defined for L¹, or a bond.

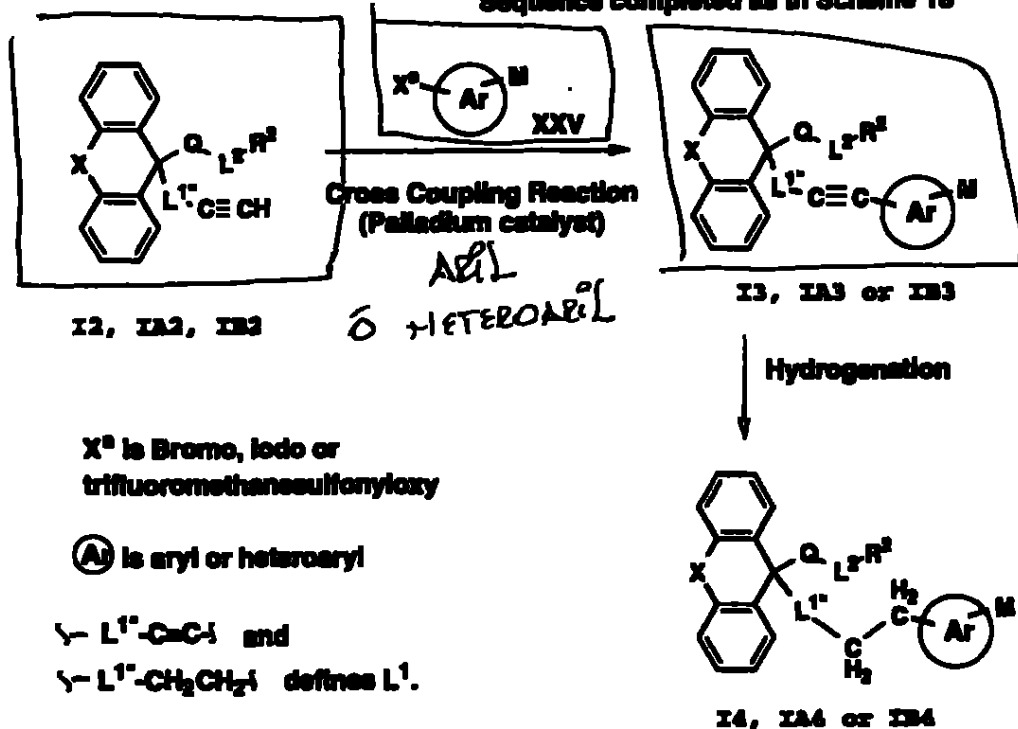


Note that the group -L^{1'}-T-L^{1''}- defines L¹.

Reaction Scheme 18

Preparation of Compounds I, IA or IB where R¹ is (A)

Sequence completed as in Scheme 18



(Sequence can be completed as in Scheme 18)

Compounds of the invention of formula I, IA or IB where R¹ is (A) may be prepared as shown in

5 Reaction Scheme 15.

In Scheme 15, acetylenic starting compound I2, IA2 or IB2 is made to undergo a Castro-Stevens cross coupling with XXV in the presence of a catalyst, such as palladium, Pd(Ph₃P)₄ or

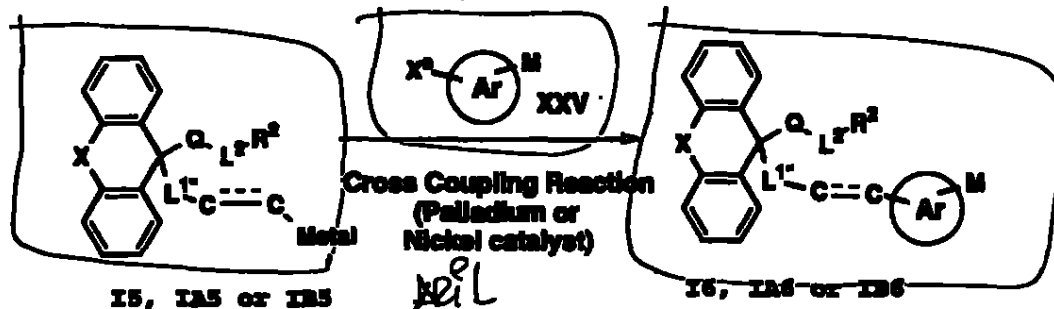
10 Pd(Ph₃P)₂Cl₂ in the presence of an amine (e.g. BuNH₂, Et₃N) and a Copper (I) salt (e.g. CuI) to form compound of the invention I3, IA3 or IB3, respectively, and subjecting I3, IA3 or IB3 to hydrogenation to form compound of the invention I4, IA4 or IB4.

Compound I3, IA3, IB3, I4, IA4 or IB4 may be subjected to deprotection and further conversion if necessary, as described in Reaction Scheme 18.

320
316

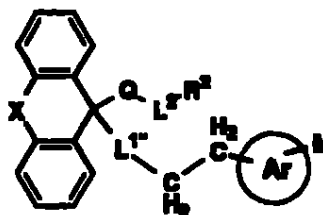
Reaction Scheme 16

Alternate Preparation of Compounds I, IA or IB where R¹ is



X^a is Bromo, Iodo or trifluoromethanesulfonyloxy

Ar is aryl or heteroaryl

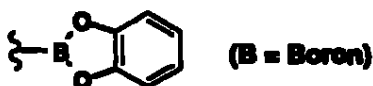


I4, IA4 or IB4

Sequence can be completed as in Scheme 18

C≡C represents a single or double C-C bond, and if a double bond can have either cis or trans stereochemistry.

Metal can be ZnHalo, MgHalo, SnBu₂, B(alkyl)₂, B(OH)₂

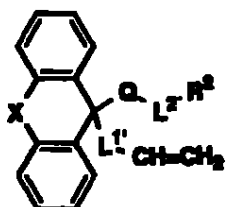


{-L¹-CH₂-CH₂-} and {-L¹-C≡C-C-} define the linker L¹

In an alternative procedure as shown in
 5 Reaction Scheme 16 compound I4, IA4 or IB4 may be prepared starting with compound I5, IA5 or IB5, respectively, which is made to undergo a cross coupling reaction with XXV in the presence of a palladium or nickel catalyst, to form I6, IA6 or
 10 IB6, respectively, which is hydrogenated to form I4, IA4 or IB4, respectively.

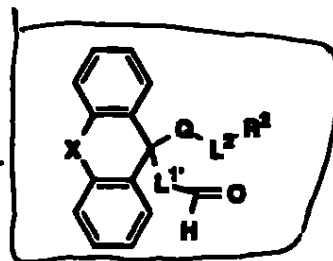
Reaction Scheme 17

Preparation of Compounds I, IA or IB where L¹ is an N-containing moiety



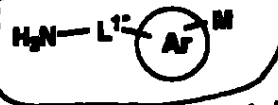
17, 1A7 or 1B7

Oxidative
Cleavage

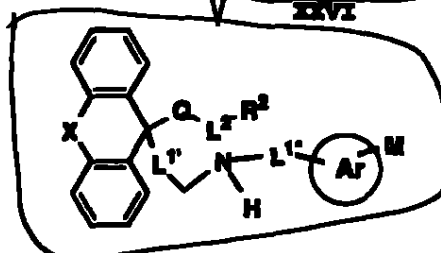


18, 1A8 or 1B8

Reductive
Amination



19VI



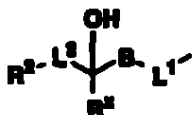
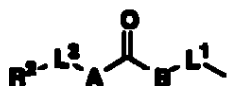
19, 1A9 or 1B9

Sequence can be completed
as in Scheme 18

Note that -L¹CH₂NHL¹ defines L¹

Oxidative Cleavage:
Ozone in CH₂Cl₂ or CH₃OH,
at low temperature (-78°C to 25°C)
followed by reductive workup
Ph₃P, (CH₃)₂S or Zn, acetic acid;
alternatively, use NaIO₄/OsO₄ in
t-BuOH or THF, or mixtures
with optional water added
(Lemieux-Johnson reaction).

Reductive amination: NaBH₄, NaBH₃CN
or NaB(OAc)₃H, in CH₂Cl₂, MeOH, i-PrOH,
t-BuOH, THF, DMF or mixtures thereof,
optionally in the presence of an acid catalyst
such as HCl or Ti(OCH(CH₃)₂)₄.

322
3181) Ω represents

2) (Ar) is aryl or heteroaryl

3) M is NO_2 , N-PG, $NHCO-R^4$, $NHSO_2-R^4$, $N(PG^2)CO-R^4$, $N(PG^2)SO_2-R^4$ Examples of protecting groups for nitrogen (PG¹) are Stabese
($-Si(CH_3)_2-CH_2CH_2-(CH_2)_2Si-$), BOC (t-Butylo-CO-) and bis-BOC.4) Examples of PG² are BOC, $(CH_3)_3Si-$ or t-Bu $(CH_3)_2Si-$

5) Deprotection according to the prior art.

The compounds of the invention may be employed in preventing, stabilizing or causing regression of atherosclerosis in a mammalian species by administering a therapeutically effective amount of a compound to decrease the activity of MTP.

The compounds of the invention can be tested for MTP inhibitory activity employing the procedures set out in U.S. application Serial No. 117,362 filed September 3, 1993, employing MTP isolated from one of the following sources:

- (1) bovine liver microsomes,
- (2) HepG₂ cells (human hepatoma cells) or
- (3) recombinant human MTP expressed in baculovirus.

The compounds of the invention may also be employed in lowering serum lipid levels, such as cholesterol or triglyceride (TG) levels, in a mammalian species, by administering a therapeutically effective amount of a compound to decrease the activity of MTP.

323
319

The compounds of the invention may be employed in the treatment of various other conditions or diseases using agents which decrease activity of MTP. For example, compounds of the invention decrease the amount or activity of MTP and therefore decrease serum cholesterol and TG levels, and TG, fatty acid and cholesterol absorption and thus are useful in treating hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, pancreatitis, hyperglycemia and obesity.

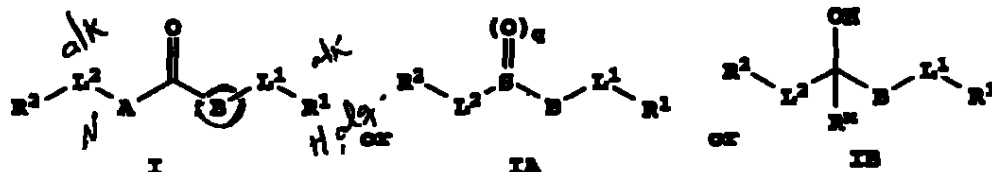
The compounds of the present invention are agents that decrease the activity of MTP and can be administered to various mammalian species, such as monkeys, dogs, cats, rats, humans, etc., in need of such treatment. These agents can be administered systemically, such as orally or parenterally.

The agents that decrease the activity or amount of MTP can be incorporated in a conventional systemic dosage form, such as a tablet, capsule, elixir or injectable formulation. The above dosage forms will also include the necessary physiologically acceptable carrier material, excipient, lubricant, buffer, antibacterial, bulking agent (such as mannitol), anti-oxidants (ascorbic acid or sodium bisulfite) or the like. Oral dosage forms are preferred, although parenteral forms are quite satisfactory as well.

The dose administered must be carefully adjusted according to the age, weight, and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen, and the desired result. In general, the dosage forms described above may be administered in amounts of from about 5 to about 500 mg per day in single or divided doses of one to four times daily.

What is Claimed is:

1. A compound which has the structure



5 including pharmaceutically acceptable salts thereof, N-oxides thereof,

wherein q is 0, 1 or 2;

A is (1) a bond;

(2) -O-; or

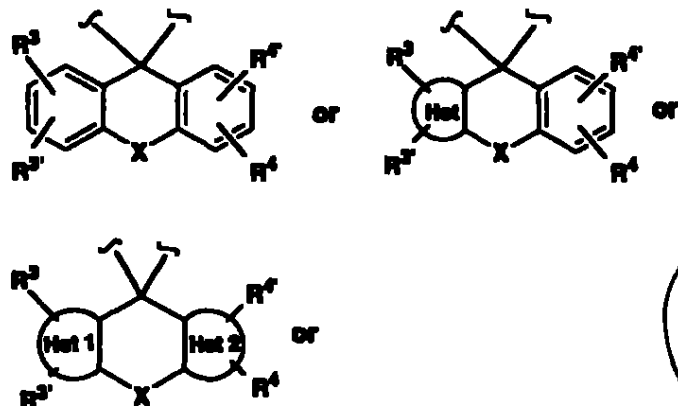
(3) $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$

10

where R⁵ is H or lower alkyl, or R⁵ together with R² forms a carbocyclic or heterocyclic ring system containing 4 to 8 members in the ring;

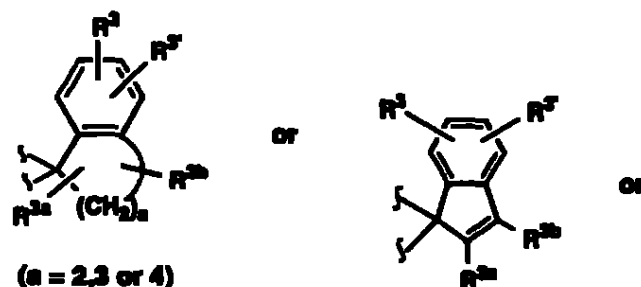
15

B is a fluorenyl-type group of the structure

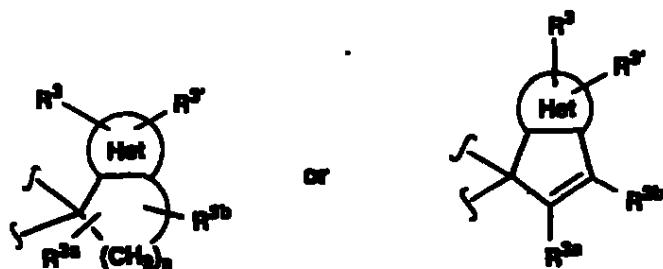


20

B is an indenyl-type group of the structure



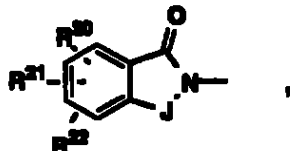
325
321



- R^x is H, alkyl or aryl;
- 5 R^1 is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyl, (alkyl or aryl)₃Si (where each alkyl or aryl group is independent), cycloalkyl, cycloalkenyl, substituted alkylamino, substituted arylalkylamino, aryl, arylalkyl, arylamino, aryloxy, heteroaryl, heteroarylamino, heteroaryloxy, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, arylthio, arylsulfinyl, arylsulfonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, cycloheteroalkyl, heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl,
- 10 -PO(R¹³)(R¹⁴), (where R¹³ and R¹⁴ are independently alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryloxy, heteroarylalkoxy, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloheteroalkoxy, or cycloheteroalkylalkoxy);
- 20 aminocarbonyl (where the amino may optionally be substituted with one or two aryl, alkyl or heteroaryl groups); cyano, 1,1-(alkoxyl or aryloxy)₂alkyl (where the two aryl or alkyl substituents can be independently defined, or
- 25 linked to one another to form a ring connected to L¹ (or L² in the case of R²) at the 2-position; 1,3-dioxane or 1,3-dioxolane connected to L¹ (or L² in the case of R²) at the 4-position; the R¹ group may optionally be substituted with 1, 2, 3 or 4
- 30 substituents, which can be any of the R³ or R¹ groups or alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino,

328
322

- heteroaryloxy carbonylamino, uriedo (where the uriedo nitrogens may optionally be substituted with alkyl, aryl or heteroaryl), heterocyclylcarbonylamino (where the heterocycle is connected to the carbonyl group via a nitrogen or carbon atom),
 5 alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino,



10

where J is: CHR^{23} , $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{R}^{24})-\text{CH}(\text{R}^{25})-$ or $-\text{C}(\text{R}^{24})=\text{C}(\text{R}^{25})-$,

R^{23} , R^{24} and R^{25} are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, or cycloalkylalkyl;

15

R^{20} , R^{21} , R^{22} are independently hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkoxy, aryloxy, aryl, arylalkyl, alkylmercapto, arylmercapto, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxy or haloalkyl; and these substituents may
 20 either be directly attached to R^1 , or attached via an alkylene at an open position;

R^2 is independently any of the groups set out for R^1 , H, polyhaloalkyl, or cycloheteroalkyl, and may be optionally substituted with one to four
 25 of any of the groups defined for R^3 or substituents defined for R^1 ;

L^1 is a linking group containing from 1 to 10 carbons in a linear chain including alkylene, alkenylene or alkynylene, which may contain, within
 30 the linking chain any of the following: one or two alkenes, one or two alkynes, an oxygen, an amino group, an oxo group, and may be substituted with one to five alkyl or halo groups;

³²²
323
L² may be the same or different from L¹ and may independently be any of the L¹ groups set out above or a single bond;

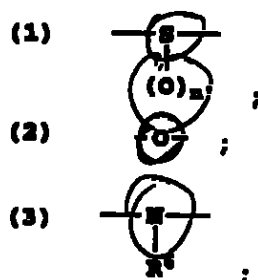
R³, R^{3'}, R⁴ and R^{4'} may be the same or different and are independently selected from H, halogen, CF₃, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, alkyl, aryl, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkynyloxy, alkanoyl, nitro, amino, thiol, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, carboxy, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cyano, Ar-, Ar-alkyl, ArO, Ar-amino, Ar-thio, Ar-sulfinyl, Ar-sulfonyl, Ar-carbonyl, Ar-carbonyloxy or Ar-carbonylamino, wherein Ar is aryl or heteroaryl and Ar may optionally include 1, 2 or 3 additional rings fused to Ar;

R^{3a} and R^{3b} are the same or different and are independently any of the R³ groups except hydroxy, nitro, amino or thio;



are the same or different and independently represent a 5 or 6 membered heteroaryl ring which contains 1, 2, 3 or 4 heteroatoms in the ring which are independently N, S or O; and including N-oxides;

X is a bond, or is one of the following groups:



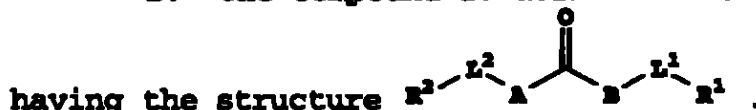
(d) when R¹ is cyano, L¹ must have more than 2 carbons;

(e) R¹L¹ must contain at least 3 carbons;

with respect to compounds of formulas I, IA and IB, where R¹ or R² is cycloheteroalkyl, R¹ or R² is exclusive of 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidiny1 or 1-(2-oxo-pyrrolidinyl);

with respect to the sulfur containing compounds and alcohols, R²L² cannot have an O or N atom directly attached to S=(O)_q or CR^x(OH), and for IA, R²L² cannot be H.

2. The compound as defined in Claim 1



3. The compound as defined in Claim 1



4. The compound as defined in Claim 1



5. The compound as defined in Claim 2

wherein A is a bond.

20 6. The compound as defined in Claim 2 wherein A is -O-.

7. The compound as defined in Claim 2



8. The compound as defined in Claim 1

25 wherein B is a fluorenyl-type group.

9. The compound as defined in Claim 1

wherein B is an indenyl-type group.

10. The compound as defined in Claim 1

having the formula



wherein B is

1-6 cptos (I) J1, Novedad D12 N.º.

7 ~~medica~~ → N.º.

~~8 emped~~

9. ~~procedi~~ / p' prep. medica / → N.º.

10. real! (a) (+ AEL) Esquemas 13, 14, 15, 16 (P. 58-62)
real! (b) (+ ANINA) Esquema 17 (P. 63)

United States Patent [19]
Biller et al.

[11] Patent Number: 5,712,279
[45] Date of Patent: Jan. 27, 1998

330
326

- [54] INHIBITORS OF MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN AND METHOD
- [75] Inventors: Scott A. Biller, Hopewell; John K. Dickson, Eastampton, both of N.J.; R. Michael Lawrence, Yardley, Pa.; David R. Magnin, Hamilton; Michael A. Posa, Lawrenceville, both of N.J.; Jeffrey A. Rohl, Newtown, Pa.; Richard B. Salsky, Franklin Park; Joseph A. Tino, Lawrenceville, both of N.J.
- [73] Assignee: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, N.J.
- [21] Appl. No.: 548,811
- [22] Filed: Jan. 11, 1996

Related U.S. Application Data

- [63] Continuation-in-part of Ser. No. 472,067, Jan. 6, 1995, which is a continuation-in-part of Ser. No. 391,901, Feb. 21, 1995, abandoned.
- [51] Int. Cl.⁶ C07D 211/98; C07D 409/06; C07D 405/06; A61K 31/445
- [52] U.S. Cl. 514/252; 546/208; 546/202; 546/198; 546/193; 546/189; 546/201; 546/194; 546/196; 546/187; 546/244; 546/212; 546/214; 546/200; 546/224; 546/203; 546/205; 546/199; 546/213; 546/141; 514/325; 514/324; 514/321; 514/318; 514/316; 514/259; 514/235.5; 514/253; 514/228.8; 514/323; 514/320; 514/232.8; 514/309; 514/329; 544/287; 544/130; 544/360; 544/88; 544/405; 544/364; 544/238; 544/391; 544/399
- [58] Field of Search 546/208, 202, 546/198, 193, 189, 201; 514/325, 324, 321, 318, 316, 259, 235.5, 255, 228.8, 323, 252; 544/287, 130, 360, 88, 405

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,910,931	10/1975	Cavella et al.	546/206
4,289,781	9/1981	Bengtsson et al.	424/267
4,576,940	3/1986	Tahara et al.	514/212
4,581,355	4/1986	Tahara et al.	514/212
4,607,042	8/1986	Finnis	514/323
5,032,598	7/1991	Baldwin et al.	514/318
5,130,333	7/1992	Fan et al.	514/460
5,189,045	2/1993	Peglion et al.	514/319
5,215,989	6/1993	Baldwin et al.	514/252
5,527,801	6/1996	Masuda et al.	514/255

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0584446A2	3/1994	European Pat. Off.
0643057A1	3/1995	European Pat. Off.
WO9305778	4/1993	WIPO
WO9440640	12/1996	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Wetterau, J. and Zilverman, D.B., J. Biol. Chem. 259, 10863-10866 (1984), "1 Triglyceride and Cholesteryl Ester Transfer Protein Associated with Liver Microsomes".

Wetterau, J., Grant Application entitled: "Intracellular Triglyceride Transport and Metabolism". Presentation Materials, Aspen Bile Acid/Cholesterol Conference, Aug. 15, 1992.

Wetterau, J. R., et al., Science, vol. 258, 999-1001, Nov. 6, 1992, "Absence of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Individuals with Abetalipoproteinemia".

Archibald, J. L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 14, No. 11, pp. 1054-1059.

Cortino, L. et al., J. Med. Chem., 34, pp. 2242-2247, 1991.

Hall, I. H. et al., Pharmaceutical Research, vol. 9, No. 10, pp. 1324-1329, 1992.

Hall, I. H., et al., Pharmacological Research Communications, vol. 19, No. 12, pp. 839-858, 1987.

Murthy et al., Eur. J. Med. Chem.—Chim. Ther., vol. 20, No. 6, pp. 547-550, 1985.

Derwent Abstract No. 93-117225/14.

Bullock & Freedman, Nature 335, 649-651 (1988). "Defective co-translational formation of disulphide bonds in protein disulphide isomerase-deficient microsomes".

Kolva et al., J. Biol. Chem. 262, 6447-6449 (1987). "A Single Polypeptide Acts Both as the β Subunit of Prolyl 4-Hydroxylase and as a Protein Disulfide-Isomerase".

Kane & Havel in the Metabolic Basis of Inherited Disease, Sixth Edition, 1139-1164 (1989). "Disorders of the Biogenesis and Secretion of Lipoproteins Containing The B Apolipoproteins".

Schaefer et al., Clin. Chem. 34, B9-B12 (1988). "Genetics and Abnormalities in Metabolism of Lipoproteins".

Drayna et al., Nature 327, 632-634 (1987). "Cloning and sequencing of human cholesteryl ester transfer protein cDNA".

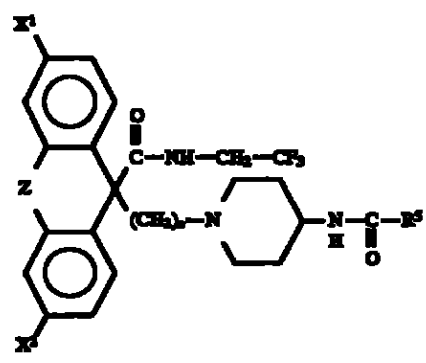
(List continued on next page.)

Primary Examiner—Mukund J. Shah
Assistant Examiner—King Li Wong
Attorney, Agent, or Firm—Burton Rodney

[57] ABSTRACT

Compounds are provided which inhibit microsomal triglyceride transfer protein and thus are useful for lowering serum lipids and treating atherosclerosis and related diseases. The compounds have the structure

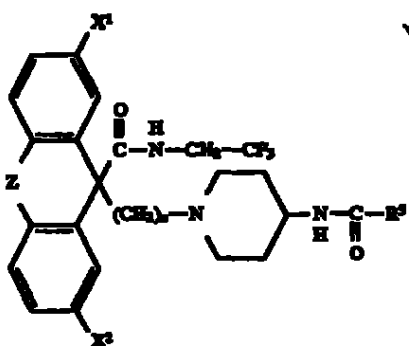
column 16



ni.

wherein Z, X¹, X², x and R³ are as defined herein.

19 Claims, No Drawings



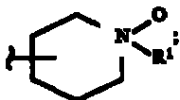
wherein Z is a bond, O or S;

X¹ and X² are independently H or halo, preferably F;

x is an integer from 2 to 6, preferably from 3 to 5, and (CH₂)_x may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents which are the same or different and are alkyl or halo; and

R² is heteroaryl, aryl, heterocycloalkyl or cycloalkyl, each R² group being optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents which may be the same or different as defined hereinafter; and

including piperidine N-oxides of the formula I compound, that is

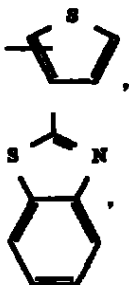


and

including pharmaceutically acceptable salts thereof such as alkali metal salts such as lithium sodium or potassium, alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium, as well as zinc or aluminum and other cations such as ammonium, choline, diethanolamine, ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, dehydroabietylamine, as well as pharmaceutically acceptable anions such as chloride, bromide, iodide, tartrate, acetate, methanesulfonate, maleate, succinate, glutarate, and salts of naturally occurring amino acids such as arginine, lysine, alanine and the like, and prodrug esters thereof.

The R² group may be substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents, including

- (1) halogen such as Cl, F, CF₃, and I,
- (2) heteroaryl, including monocyclic or bicyclic ring systems, which includes 1, 2 or 3 heteroatoms which are S, N and/or O, and which includes from 2 to 10 carbons in the ring or ring system, such as



I

5

10

15

20

25

30

35

40

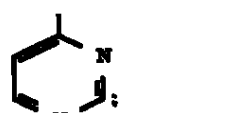
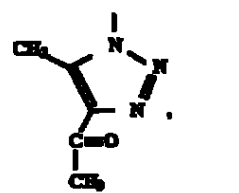
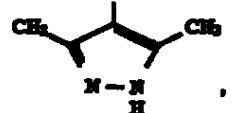
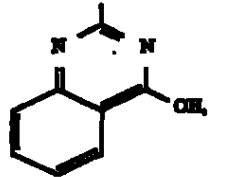
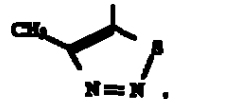
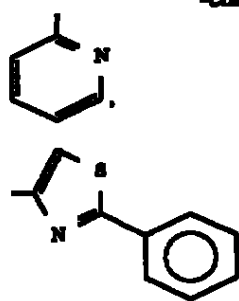
45

50

55

60

65

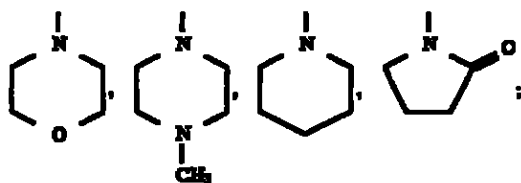


- (3) heteroarylalkyl wherein heteroaryl is as defined above such as



- (4) cycloheteroalkyl which includes 1, 2 or 3 hetero atoms which are N, S or in a monocyclic or bicyclic ring system such

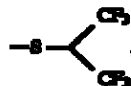
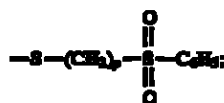
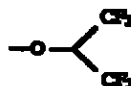
13



(5) alkyl;

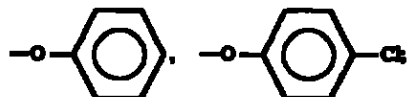
(6) aryl such as phenyl, phenyl substituted with (a) halo, (b) alkyl, (c) CF_3O , (d) alkoxy (e)(f) CF_3 , or (g) phenyl;

(7) alkylamino such as

(8) alkyl (aryl) amino such as $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$;(9) alkylthio such as $-\text{S}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$. $-\text{S}-\text{alkyl}$,(10) alkoxy such as $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$. OCH_3 ;

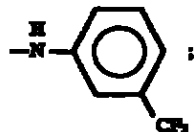
(11) cycloalkyl such as cyclohexyl;

(12) aryloxy such as



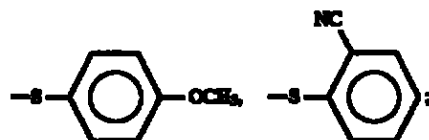
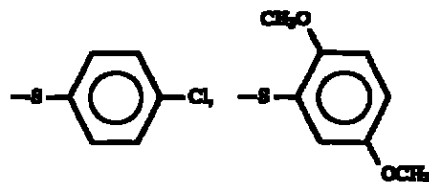
(13) amino;

(14) arylamino such as



14

(15) arylthio such as



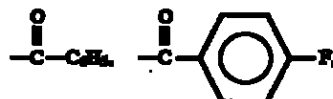
(16) acyl such as (a) alkanoyl, such as



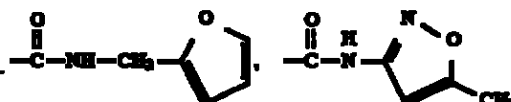
(b) alkoxyacetyl, such as



(c) aryyl, such as



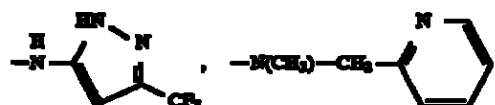
(d) heteroarylaminocarbonyl, such as



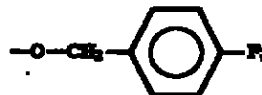
(e) arylalkyloxy, such as

(17) arylthioalkyl, such as $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$;

(18) heteroaryl amino, such as

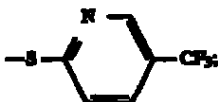


(19) arylalkyloxy, such as

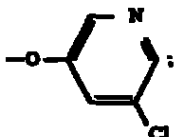


15

(20) heterocyclic, such as

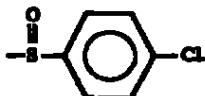


(21) heteroaryloxy, such as

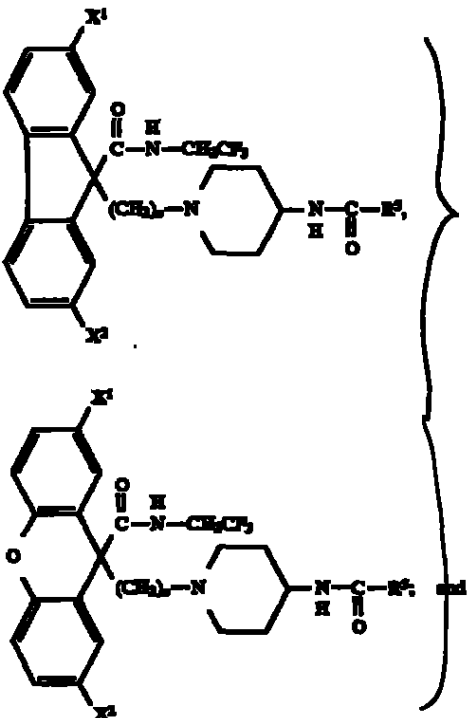


and

(22) arylsulfinyl, such as

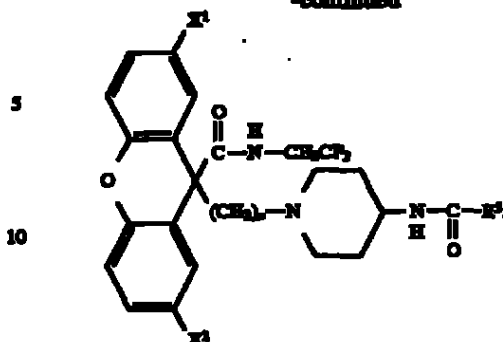


Thus, the compounds of formula I of the invention encompass compounds of the structure



16

-continued-



15 In addition, in accordance with the present invention, a method for preventing, inhibiting or treating atherosclerosis, pancreatitis or obesity is provided, wherein a compound of formula I as defined hereinbefore is administered in an amount which decreases the activity of microsomal triglyc-
20 eride transfer protein.

Furthermore, in accordance with the present invention, a method is provided for lowering serum lipid levels, cholesterol and/or triglycerides, or inhibiting and/or treating hyperlipemia, hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia, wherein a compound of formula I as defined hereinbefore is administered in an amount which decreases the activity of microsomal triglyceride transfer protein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The following definitions apply to the terms as used throughout this specification, unless otherwise limited in specific instances.

The term "MTP" refers to a polypeptide or protein complex that (1) if obtained from an organism (e.g., cows, humans, etc.), can be isolated from the microsomal fraction of homogenized tissue; and (2) stimulates the transport of triglycerides, cholesterol esters, or phospholipids from synthetic phospholipid vesicles, membranes or lipoproteins to synthetic vesicles, membranes, or lipoproteins and which is distinct from the cholesterol ester transfer protein [Derynka et al., *Nature* 327, 632-634 (1987)] which may have similar catalytic properties. However, the MTP molecules of the present invention do not necessarily need to be catalytically active. For example, catalytically inactive MTP or fragments thereof may be useful in raising antibodies to the protein.

The phrase "stabilizing" atherosclerosis as used in the present application refers to slowing down the development of and/or inhibiting the formation of new atherosclerotic lesions.

The phrase "causing the regression of" atherosclerosis as used in the present application refers to reducing and/or eliminating atherosclerotic lesions.

Unless otherwise indicated, the terms "lower alkyl", "alkyl" or "alk" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons, containing 1 to 40 carbons, preferably 1 to 20 carbons, more preferably 1 to 12 carbons, in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-

335 331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., Junio 15 de 2008

Abogado

EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación No.	00 097 653
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	06984
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

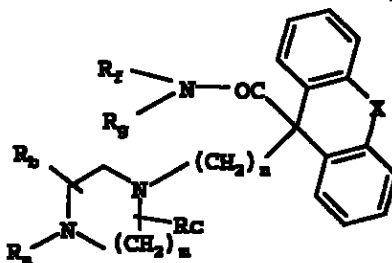
1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 2 - 96 y el capítulo reivindicatorio de los folios 97 - 107 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 6 se refieren a derivados de piperazina de fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La reivindicación 7 se refiere a un medicamento que contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 - 6.

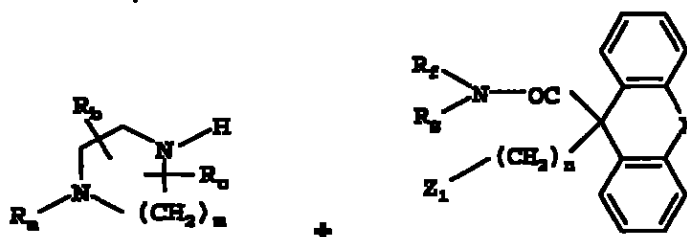
La reivindicación 8 se refiere al empleo de un compuesto de las reivindicaciones 1 - 6.

La reivindicación 9 se refiere al procedimiento para preparar un medicamento de la reivindicación 7 que consiste en incorporar un compuesto de las

reivindicaciones 1 – 6 a excipientes inertes.

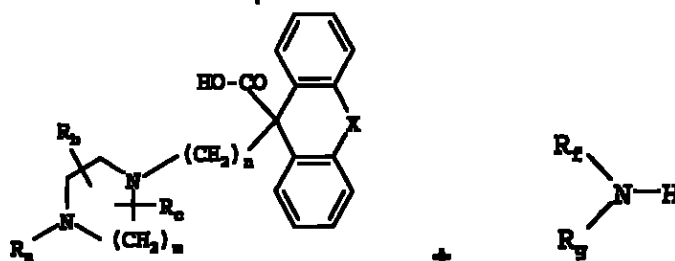
La reivindicación 10 se refiere al procedimiento para preparar los compuestos de las reivindicaciones 1 – 6, que consiste en:

(a) la reacción de los compuestos:



ó en

(b) la reacción de los compuestos:



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos para disminuir el nivel de lípidos en suero (colesterol, triglicéridos), para tratar aterosclerosis, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad.

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

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/496 // 31/352 // 31/435 // 31/24.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania DE 1999 1063234 de diciembre 27 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*.

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"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"*.

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."*

La reivindicación 8 se refiere al empleo de un compuesto de las reivindicaciones

1 - 6.

Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, no se puede otorgar patente a un uso (empleo) porque estos no son en sí un producto ni un procedimiento tecnológico.

De otro lado, de acuerdo con el Art 19, se considera que los usos no tienen aplicación industrial porque no se refiere a un tipo de producción ó utilización en ningún tipo de industria.

Además los usos de los derivados de piperazina de fórmula I reivindicados no pueden ser objeto de nueva patente, aunque el solicitante los considere distintos a los originalmente comprendidos por la patente inicial, porque estos se conocían originalmente en WO 97 26240, indicados para disminuir el nivel de lípidos en suero (colesterol, triglicéridos), para tratar aterosclerosis, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que 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."*

Solo 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 diciembre 27 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 97 26240	Inhibidores aromáticos conformationalmente restringidos de proteínas de transferencia de triglicéridos microsomaes y método	Jul 24, 1997
D2	US 5 712 279	Inhibidores de proteínas de transferencia de triglicéridos microsomaes	Ene 27, 1998
D3	Libro (*)	Remington Farmacia	1995

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana. págs. 2536 – 2539 y 2544 – 2549.

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"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".*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de 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.

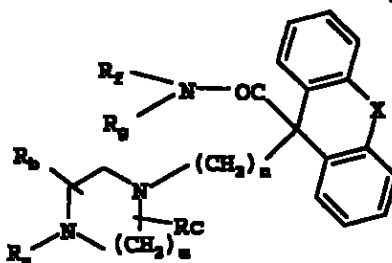
Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "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.

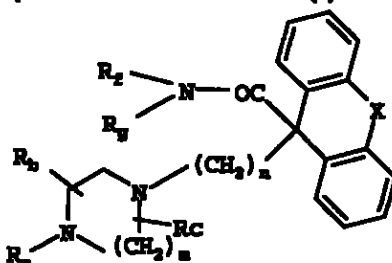
Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de 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 Art 40".

Las reivindicaciones 1 – 6 se refieren a derivados de piperazina de fórmula (I)

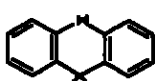


y sus sales farmacéuticamente aceptables.

D1 enseña derivados de piperazina de fórmula (I):



y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos son iguales a los compuestos reivindicados cuando:

B = grupo tricíclico 
A = N
L2 = alquil
R2 = alquil ó heteroaril
L1 = alquil
R1 = alquil ó heteroaril

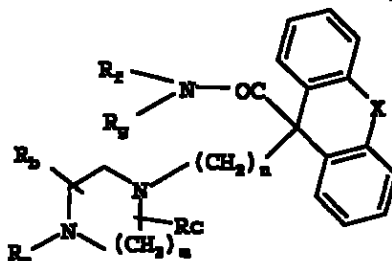
(ver páginas 478 - 483).

Se observa que se reivindican muchos compuestos. Ahora bien, los elementos que conforman la estructura de los compuestos de las reivindicaciones 1 - 6, definidos, ya se conocían en D1, por lo cual tales compuestos no pueden considerarse nuevos.

Evaluación del Nivel Inventivo

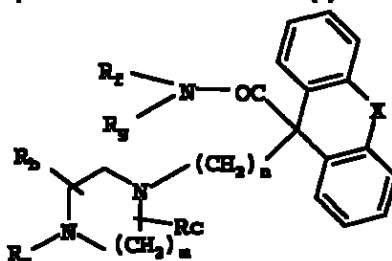
El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera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

Las reivindicaciones 1 – 6 se refieren a derivados de piperazina de fórmula (I)

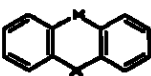


y sus sales farmacéuticamente aceptables.

D1 enseña derivados de piperazina de fórmula (I):

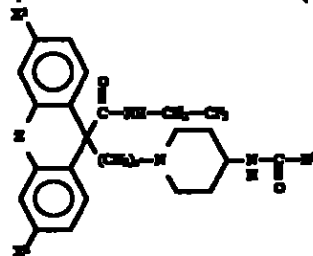


y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos son iguales a los compuestos reivindicados cuando:

B = grupo tricíclico 
 A = N
 L2 = alquil
 R2 = alquil ó heteroaril
 L1 = alquil
 R1 = alquil ó heteroaril

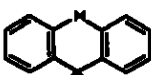
(ver páginas 478 - 483).

D2 enseña derivados de piperidina de fórmula (I):



Se observa que

(a) considerando que los compuestos de D1 y D2 ya incluían el grupo

piperazina y los grupos B = grupo tricíclico , A = N, L2 = alquil, R2 = alquil ó heteroaril, L1 = alquil, R1 = alquil ó heteroaril, la estructura de los compuestos reivindicados era evidente para una persona conocedora de la materia, teniendo en cuenta los compuestos de las anterioridades;
 (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que

conceda un efecto diferente o especial a los compuestos ni a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia y

- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de compuestos para disminuir el nivel de lípidos en suero (colesterol, triglicéridos), para tratar aterosclerosis, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad, se resuelve proporcionando composiciones farmacéuticas que contienen compuestos derivados de piperazina de fórmula (I), es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades; así que las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia.
- (d) el resultado presentado, es decir compuestos derivados de piperazina de fórmula (I) no es inesperado.
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con los compuestos propuestos

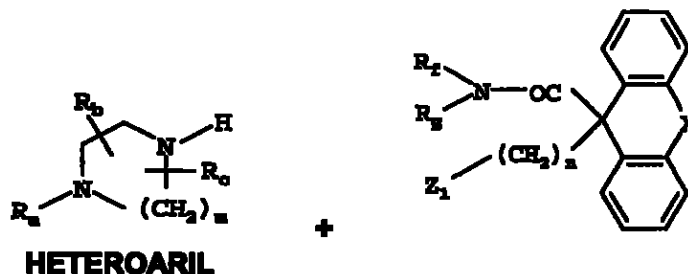
Por todo lo anterior se observa que los compuestos propuestos no tienen nivel inventivo.

Respecto a la reivindicación 7 que se refiere a un medicamento que contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 – 6, se observa que no tiene nivel inventivo porque el compuesto que caracteriza al medicamento no lo tiene.

Respecto a la reivindicación 9 que se refiere al procedimiento para preparar un medicamento de la reivindicación 7 que consiste en incorporar un compuesto de las reivindicaciones 1 – 6 a excipientes inertes, se observa que el hecho de incorporar un compuesto a excipientes inertes es evidente para cualquier persona. En D3 se observa que lo normal, para elaborar un medicamento es incorporar (ó "mezclar", que es el nombre técnico de la operación unitaria) un compuesto a excipientes inertes. De manera que esta reivindicación no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 10 que se refiere al procedimiento para preparar los compuestos de las reivindicaciones 1 – 6, que consiste en:

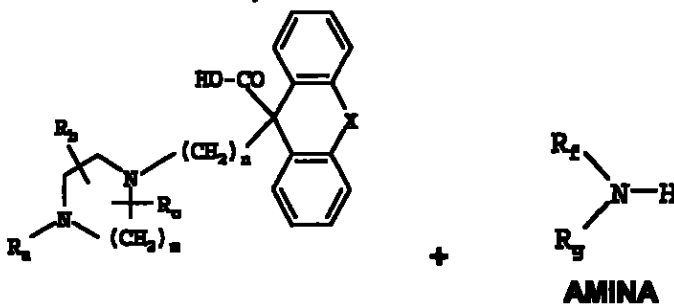
- (a) la reacción de los compuestos:



es obvia para una persona conocedora de la materia, dada la existencia de las reacciones publicadas en D1 (ver Esquemas 13, 14, 15, 16, en las páginas 58-62, folios 317 – 320); puesto que, como se observa, la reacción reivindicada comprende un grupo HETEROARIL, de la misma manera que en D1.

ó en

- (b) la reacción de los compuestos:



341
337

es obvia para una persona conocedora de la materia, dada la existencia de las reacciones publicadas en D1 (ver Esquema 17, en la página 63, folio 321); pues, como se observa, la reacción reivindicada comprende un grupo AMINA, de la misma manera que en D1.

Debido a que las reacciones (a) y (b) están claramente sugeridas en la anterioridad, se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97 28240	1 – 6 10	Novedad y Nivel Inventivo Nivel inventivo
D2	US 5 712 279	1 – 6	Nivel inventivo
D3	Libro	9	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 Unica No. 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
6 JUL 2006.

CONCEPTO TÉCNICO No. 963	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------

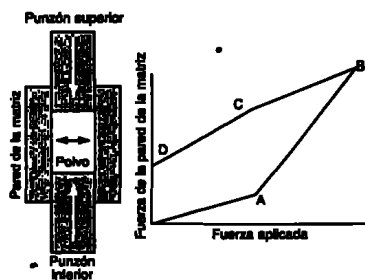
342
338

Fig. 92-6. Fuerzas transmitidas durante la compactación de los comprimidos.

te a una fuerza residual, punto D. La fuerza necesaria para eyectar el comprimido de la matriz debe ser mayor que la fuerza residual que lo retiene adherido a los lados de aquélla. Por esta razón, las fuerzas residuales tienden a ser proporcionales a las de eyección. Además, estos gráficos pueden dar una buena evaluación de los componentes elásticos del proceso de compactación de un polvo.

Trabajo y compactación

Las curvas de fuerza-desplazamiento ($F-D$) son de utilidad para determinar el "trabajo" involucrado en la formación de un compacto. Las curvas, como la que se muestra en la figura 92-7,²⁸ representan el trabajo del proceso de compactación, pero todos los compactos se expanden algo durante la descompactación, y esta fuerza es transferida hacia el punzón. Por lo tanto, llevando a cabo una segunda compactación del compacto, el segundo resultado puede restarse del primero para obtener una "curva corregida $F-D$ ". Esta última representa el trabajo asociado con la deformación plástica durante la compactación del polvo, así como una determinación del trabajo de fricción de la pared de la matriz y el trabajo de la deformación elástica.

Métodos de granulación

Granulaciones húmedas

El método más general y más ampliamente utilizado de preparación de comprimidos es el método de granulación húmeda. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compactación de buenos comprimidos. Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y

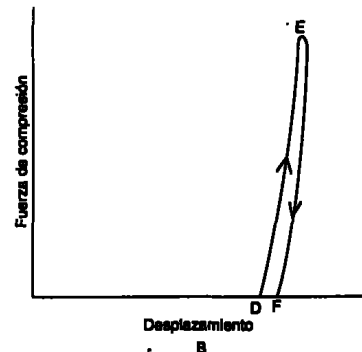
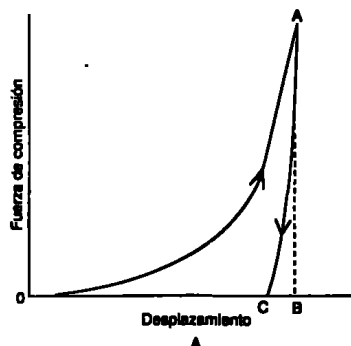


Fig. 92-7. Fuerzas típicas. A, curva de desplazamiento ($F-D$); B, desplazamiento ($F-D$), segunda compactación. (Carruth, Jones.²⁸)

el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala. Los pasos del método húmedo comprenden el pesado (la mezcla) la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compactación. El equipamiento necesario depende de la cantidad o el tamaño del lote. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. Para lotes pequeños los componentes pueden mezclarse en recipientes de acero inoxidable o morteros. En pequeña escala el mezclado también puede llevarse a cabo sobre grandes piezas de papel, tomando los bordes opuestos y haciendo rodar el material hacia adelante y atrás. El polvo mezclado se puede tamizar en un cedazo de la medida apropiada como para eliminar o romper los grumos. Este tamizado también ofrece un mezclado adicional. El tamiz siempre debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los com-

RESPINCTION.

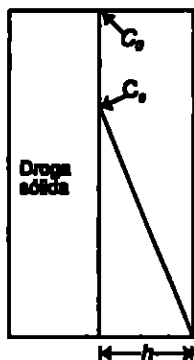


Fig. 94-7. Representación esquemática del modelo físico empleado para un dispositivo de difusión de una matriz de placa plana.

liberación y D , es su coeficiente de difusión en el mismo medio. En este sistema, la droga se filtra de la matriz circulando por canales o poros.

Para el tratamiento de los datos, conviene reducir las ecuaciones 25 y 26 a

$$M = kt^{1/2} \quad (27)$$

donde k es una constante, de modo que un gráfico de la cantidad de droga liberada versus la raíz cuadrada del tiempo será lineal si la liberación a partir de la matriz es controlada por la difusión. La velocidad de liberación desde un dispositivo de este tipo no es de orden cero, porque disminuye con el tiempo pero, como se mencionó, esto puede ser clínicamente equivalente a la liberación constante para numerosas drogas.

Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices plásticas investigadas son metilacrilato-metilmecrilato, cloruro de polivinilo y polietileno. El comprimido Gradumet (Abbott) es un ejemplo de una forma farmacéutica que emplea una matriz plástica. Los polímeros hidrófilos son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y carbopol 934. Los compuestos grasos comprenden diversas ceras como la de carnauba y triestereato de glicerilo. Un ejemplo de una forma farmacéutica que utiliza una matriz de cera es el comprimido Lontab (Ciba).

El método más común de preparación consiste en mezclar la droga con el material de la matriz y después unir la mezcla en comprimidos. En el caso de matrices de cera, la droga se suele dispersar en cera fundida, que después se congela y se comprime en centros. En todo sistema de liberación sostenida es necesario que una parte de la droga esté disponible de inmediato como dosis de ataque, y que el resto se libere en forma lenta. En un comprimido de matriz es-

to se consigue al colocar la dosis de ataque en una capa de la unidad. La capa se puede aplicar por cobertura a presión o en una pala convencional, o mediante suspensión aérea. El cuadro 94-3 enumera algunos productos de difusión en matriz existentes en el mercado.

Sistemas de disolución

Como se mencionó en este capítulo, una droga con una velocidad de disolución lenta determina de por sí un nivel sanguíneo sostenido. En principio, sería posible entonces preparar este tipo de productos disminuyendo la velocidad de disolución de drogas muy hidrosolubles. Esto se puede lograr con una sal o un derivado apropiado, al cubrir la droga con un material que se disuelva con lentitud o al incorporarla en un comprimido con un vehículo que tarde en disolverse. En condiciones ideales, la superficie disponible para la disolución debe permanecer constante para obtener una velocidad de liberación constante. Sin embargo, esto es difícil de lograr en la práctica.

Se puede considerar que el proceso de disolución es controlado por la capa de difusión, donde la tasa de difusión a partir de la superficie sólida hacia la solución a granel a través de una película líquida no agitada es el paso que determina la velocidad. En este caso, el proceso de disolución en estado estable se cumple según la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dC/dt = k_p A (C_s - C) = (Dh)A(C_s - C) \quad (28)$$

donde dC/dt es la velocidad de disolución, k_p es la constante de velocidad de disolución, A es la superficie total, C_s es la solubilidad de saturación del sólido y C es la concentración del soluto en la solución a granel. La constante de disolución k_p es igual al coeficiente de difusión D dividido por el espesor de la capa de difusión h . Esta ecuación predice una velocidad de disolución constante si la superficie, el coeficiente de difusión, el espesor de la capa de difusión y

Cuadro 94-3. Productos de difusión de matriz

Producto	Componente(s) activo(s)	Fabricante
Gradumet comprimidos		Abbott
Desoxyn	Metanfetamina HCl	
Fero-Gradumet	Sulfato ferroso	
Fero-Grad-500	Sulfato ferroso, ascorbato de sodio	
Tral	Metilsulfato de hexocilium	
Lontab comprimidos		Ciba
PBZ-SR	Triptelenamina HCl	
Procan SR comprimidos	Procainamida HCl	Park-Davis
Cholestyl SA comprimidos	Oxtrifilina	Park-Davis

la diferencia
ta. Sin en
ción, todos
bre todo la
ca, el can
el peso de
sumación
bica de la

donde k_p
dad de dis
se mantie

La fig
nes que d
velocida
ductos cu
solución
matriz.

Los al
den prepa
droga co
suelven e
última se
de fase, p
lor o eva
vestimien
variedad
depende
terísticas
cobertura
cera de
de celul
ción de l
no de tr
ajustand
de los m
alón de l
vestimie
delgado,
disminu
maño de
desde m
tidad de
total. Si
rentes, y
liberada
ha logra
de acci
tores di
ga en s
suelven e
compr
perro d
ta una
ción so
den fun
Los
an al c

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-87653

EDICTO No. 17299

340

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 28186 de 28-OCT-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

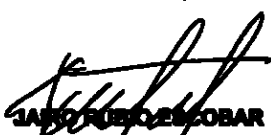
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "DERIVADOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceda el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

26 OCT. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUSQUECOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 09-NOV-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 17299

Este edicto se desfilja hoy 23-NOV-2006 a las cinco (5:00 p.m.)