

360
360

54223

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03046600 00000005

Folios: 3

Fecha (MM): 2005-04-28 15:54:59

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03 046600

Solicitud de patente PCT fase nacional referente a: "PRODUCTOS RADIOFARMACEUTICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER".

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/12607

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto en este negocio, manifiesto a usted lo siguiente:

1. Que la solicitud de patente de la referencia fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 545 de octubre 29 de 2004.
2. Que estando dentro del término de seis (6) meses a que hace referencia el artículo 44 de la Decisión 486 solicito que se examine si la invención solicitada es patentable.
3. Acompaño el recibo No. 30,498, por la suma de \$186.000.00, correspondientes a las tasas para la práctica del examen sobre patentabilidad.

Acompaño la sustitución del poder a mi favor, para este caso.

Señor Superintendente,



LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

mm.

370
361

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83846600 88888885 Folios: 3
Fecha (MM): 2005-04-28 15:34:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 30,498
FECHA : ABRIL 27 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35845530	25/04/2005	1,593,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	188,000.00
		TOTAL :	\$ 188,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

Ref. 54223



RESPONSABLE :

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

78
371
362

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

RE: Expediente No. 03 046600

Solicitud de patente PCT fase nacional referente a: "PRODUCTOS
RADIOFARMACEUTICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER".

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/12607

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

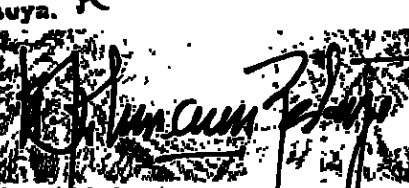
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente manifiesto a usted que sustituyo el poder con que obro en la persona de LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

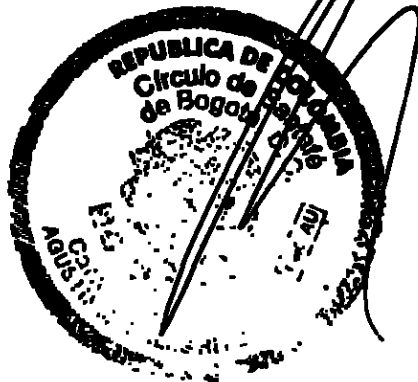
Atentamente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá.
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.830.618 de Bogotá
T.P. No. 2698

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)
Antes del Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Superintendente
Identificado con C.C. **12345678**
expedida en: **Bogotá** y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. **51083** del Consejo
de la Judicatura, con documento di-
tado **Superintendente**
y declaró que: **la puesta en éste escrito es**
suya.

Firma del declarante
En Bogotá D.C. a **16 de Mayo de 1990**
AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



US006207665B1

(12) **United States Patent**
Bauman et al.

(10) Patent No.: **US 6,207,665 B1**
(45) Date of Patent: **Mar. 27, 2001**

(54) **PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR
USE AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS**

(75) Inventors: John G. Bauman, Alameda; Brad O. Buckman; Ameen F. Ghannam, both of Oakland; Joseph E. Hemelgesser, San Francisco; Richard Horuk, Belmont; Imadul Islam, Hercules; Meina Liang, Danville; Karen B. May, Napa, all of CA (US); Sean D. Monahan, Madison, WI (US); Michael M. Morrissey, Danville; Howard P. Ng, El Sobrante, both of CA (US); Guo Ping Wei, Richmond; Wei Xu, Danville, both of CA (US); Wei Zheng, Blue Bell, PA (US)

(73) Assignee: Schering Aktiengesellschaft, Berlin (DE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: 09/094,397

(22) Filed: Jun. 9, 1998

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. 08/873,599, filed on Jun. 12, 1997, now abandoned.

(51) Int. Cl.⁷ A61K 31/5377; A61K 31/496; C07D 413/12; C07D 403/12; C07D 241/04

(52) U.S. Cl. 514/235.8; 514/252.11; 514/254.01; 514/254.02; 514/254.05; 514/254.08; 514/254.1; 514/255.01; 544/121; 544/357; 544/366; 544/369; 544/370; 544/372; 544/373; 544/379; 544/391; 544/231

(56) Field of Search 544/391, 357, 544/231, 121, 366, 372, 373, 369, 370, 379; 514/255, 252, 253, 235.8, 252.11, 255.01, 254.05, 254.01, 254.08, 254.02, 254.1

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,324,117	6/1967	Schott et al.	544/391
4,294,851	10/1981	Matz et al.	424/311
4,859,700	8/1989	Lavielle et al.	
4,885,299	12/1989	Lavielle et al.	
4,970,301	11/1990	Rolland et al.	536/8
4,987,132	1/1991	Mace et al.	514/252
5,089,506	2/1992	Gray et al.	514/325
5,272,175	12/1993	Hansen, Jr. et al.	514/487
5,389,645	2/1995	Hansen, Jr. et al.	514/311
5,596,000	1/1997	Easer et al.	514/312
5,668,138	9/1997	Baziard-Mouysset et al.	514/255
5,691,340	11/1997	Baziard-Mouysset et al.	544/381

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

389 112	10/1987	(AT)
240089	5/1987	(CS)
0090202	3/1983	(EP)

0090203	3/1983	(EP)
0 190 685	1/1986	(EP)
0 284 632	3/1987	(EP)
0 252 422	7/1987	(EP)
0 319 412	12/1988	(EP)
0 333 522	3/1989	(EP)
0 372 410	12/1989	(EP)
0 655 442	11/1994	(EP)
7524M	3/1968	(FR)
WO 92/21361	12/1992	(WO)
WO 95/01343	1/1995	(WO)
WO 95/09159	4/1995	(WO)
WO 96/34864	11/1996	(WO)
WO 98/02151	1/1998	(WO)
87/2972	4/1987	(ZA)

OTHER PUBLICATIONS

Protiva et al, *Chemical Abstracts*, vol. 112, No. 158270, 1990.*
Eng et al, *Neurochemical Research*, vol. 21, p. 511-525, 1996.*
Wells et al, *Methods 10*, p. 126-134, 1996.*
Hartz, F. et al., "Effect of rat and beta-human interferons on hyperacute experimental allergic encephalomyelitis in rats", *Agents Actions* (1985) 16(5):397-403.
Rudick, R. A. et al., "In vivo effects on interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis", *Neurology* (1998) 50:1294-1300.
Ruuls S. R. et al., "The length of treatment determines whether IFN-beta prevents or aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats", *J. Immunol.* (1996) 157: 5721-5731.
Yu, M. et al., "Interferon beta inhibits progression of relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Neuroimmunol.* (1996) 64:91-100.
Rotman, J. B. et al., Central Role of CCR1+ Cells in the Immunopathogenesis of Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE), *FASEB* (1999) 13(5):A666 Abstract 492-16.

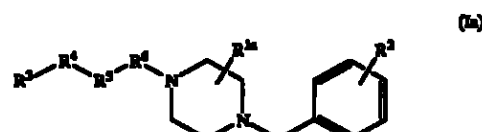
(List continued on next page.)

Primary Examiner—Emily Bernhard

(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Carol J. Roth

(57) **ABSTRACT**

This invention is directed to acyl piperazine derivatives of formula (Ia):



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are defined herein, which are useful as anti-inflammatory agents. This invention is also directed to other acyl piperazine derivatives, pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention, and methods of using the compounds to treat inflammatory disorders in humans.

11 Claims, No Drawings

Assay Procedure

THP-1 cells were grown in T-25 cm² flasks in growth medium at 37° C., 5.0% CO₂, 95% air to a cell density of 1×10⁶ cells/mL. The cells were harvested by centrifugation (5 minutes at 20 G) and resuspended in modified growth medium. Trypan blue dye exclusion cell count was performed and cells were ≥90% viable. Cells were centrifuged again, the supernatant was removed, and the resulting pellet was resuspended to final cell concentration of 1×10⁶/0.1 mL. Agarose cell entrapment reagent was melted and placed into a 37° C. water bath. Cell suspension was prepared: 0.15 mL of the THP-1 cells were added to a 1.5 mL centrifuge tube with 50 μL of the melted agarose solution. Addition to the capsule cups: the capsule cups were placed in a 12 well microtiter plate, a spacer was added to the capsule cup, and 7 μL of cell/agarose suspension was pipetted into the center of the cup. After three minutes, 1 mL of modified growth medium was pipetted to the outside of the capsule cup, and 200 μL of modified growth medium was pipetted to the inside. The capsule insert was then placed into the cup with sterile forceps and 500 μL of modified culture medium was pipetted into the insert. Completed capsule were loaded into the chambers of the microphysiometer. The chambers were perfused at a rate of 100 μL/minute with modified culture medium. The pump cycle was 50 seconds on and 40 seconds off. Multiple data points representing metabolic rate were taken and used as baseline. Cells were exposed to the compounds of the invention for 30 minutes prior to addition of chemokine agonists at a final concentration of 10 nM. Treated and non-treated cells were challenged with agonist for 100 seconds and data was collected.

When tested in this assay, the compounds of the invention demonstrated the ability to inhibit the activation of the CCR1 receptor by MIP-1α or RANTES.

EXAMPLE 26**In Vitro Assay****In vitro Assay for CCR1 Receptor Antagonists**

This assay demonstrates the affinities of the compounds of the invention for binding to the CCR1 receptor. The binding affinities of the compounds for the CCR1 receptor were determined by their abilities to compete with ¹²⁵I-MIP-1α or ¹²⁵I-RANTES for binding to the CCR1 receptor.

Reagents and Solutions

MIP-1α and RANTES (Peprotech Inc.)

Cells: 293MR cells (K_D=1–3 nM and B_{max}=2–3×10⁶ sites/cell) were detached by trypsinization and plated into flasks at least 48 hours prior to the experiment.

Ligand: ¹²⁵I-MIP-1α and ¹²⁵I-RANTES from New England Nuclear (specific activity is 2200 Ci/nmol, 25 μCi/vial) was reconstituted in 1 mL H₂O.

Assay buffer: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 50 mM Tris, 30 μg/ml bacitracin, 0.1% BSA, pH 7.4.

Wash buffer: Phosphate buffer solution (PBS)

Compounds of the Invention: The stock solution of the compounds was 1 mM in 100% DMSO. The highest concentration in the assay was 10 μM and may vary depending on the potency of the compounds. A serial 1:3 dilution from the highest concentration was made with assay buffer. Six concentrations of each compound were usually being screened to generate a dose curve from which the K_i value was determined.

Assay Procedure

Assays were performed in 96-well v-bottom microtiter plates in a total volume of 100 μL.

293MR cells was detached from T225 cm² flask in PBS by shaking. The cells were washed once in PBS and resuspended in the assay buffer to about 1.1×10⁷ cells/mL. Cells (about 8000 cells/assay) were incubated with either ¹²⁵I-MIP-1α or ¹²⁵I-RANTES (about 15,000–20,000 cpm/assay) in the presence and absence of different concentrations of compounds at ambient temperature for 30–40 minutes.

The reactions were terminated by harvesting through a GF/B filter plate presoaked with 0.3% PBI (Sigma# P-3143) plus 0.5% BSA and washing 5 times with cold PBS. The radioactivities in each well were determined by scintillation counting following addition of 50 μL of scintillation fluid.

The nonspecific binding was defined by the binding in the presence of 100 nM of unlabeled MIP-1α or RANTES. The CCR1 receptor concentration used in the assay was 0.4 nM and ¹²⁵I-MIP-1α or ¹²⁵I-RANTES was 0.06 nM. The concentrations of compounds in the assay is typically from 10 μM to 30 nM in 1:3 dilution and the concentrations for more potent compounds were lower depending on the potency.

Calculations

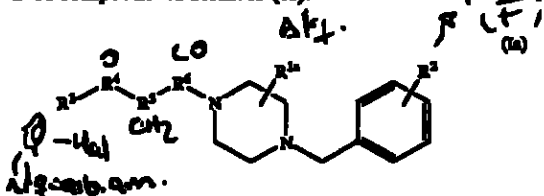
The dose curves of each compound with 6 concentration points were generated and IC₅₀ values were determined by fitting the data to the log-logit equation (linear) with an EXCEL spreadsheet. The K_i values were then calculated by dividing the IC₅₀ by 1.025, to correct for concentration of labelled ligand.

The compounds of the invention, when tested in this assay, demonstrated their affinity to bind to the CCR1 receptor.

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it should be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto.

What is claimed is:

1. A compound of formula (Ia):



wherein:

R¹² is a substituent selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyalkynyl, (hydroxy)arylalkyl, haloalkylcarbonylaminoalkyl, alkoxyalkyl, monoalkylaminoalkyl, monoarylalkylaminoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, hydroxyalkylaminoalkyl, aryloxyalkylcarbonyloxyalkyl, alkoxyalkyl, and alkoxyalkylalkyl;

or R¹² is two substituents, wherein one substituent is an alkyl radical and the other substituent is selected from the group consisting of alkyl, (hydroxy)arylalkyl, hydroxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, (hydroxy)alkylthioalkyl, alkylcarbonylalkyl, dialkylaminoalkyl, cycloalkylaminoalkyl, morpholin-4-ylalkyl, and piperazin-4-ylalkyl;

157

R² is fluoro in the 4-position:

R² is phenyl optionally substituted by one to three substituents selected from the group consisting of halo, alkoxo, alkylcarbonylamino, and piperazin-4-ylalkyl (wherein the piperazinyl radical is optionally substituted by phenylcarbonyl where the phenyl radical is optionally substituted by haloalkyl);

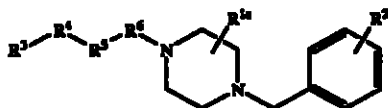
R⁴ is —O—;

R³ is methylene; and

R^d is $-\text{C}(O)-$

as a single stereoisomer or a mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula (Ia):



whooping:

R^{1a} is a substituent selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, monoalkylaminoalkyl, monoalkylureidoalkyl, and azidoalkyl;

or R^{1a} is two substituents, wherein one substituent is an alkyl radical and the other substituent is selected from the group consisting of alkyl, aryloxyalkyl, carbonyloxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkenyl, cyanoalkyl, triazol-2-ylalkyl, and tetrazolylalkyl;

R² is fluoro in the 4-position;

R³ is phenyl substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, hydroxyalkoxy, formyl, nitro, cyano, hydroxyalkyl, (monoalkylamino)alkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoaralkylamino, alkylcarbonylamino, alkenylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, furan-2-ylcarbonylamino, dialkylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkyl, arylcarbonylaminoalkyl, (alkylcarbonyl)(alkyl) aminoalkyl, (cycloalkylalkyl) aminoalkyl, monoarylaminooalkyl, oxazol-2-ylaminooalkyl, alkoxycarbonylalkylcarbonylaminoalkyl, (arylsulfonyl)(alkyl) aminoalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, (hydroxyalkoxy) carbonyl, aminocarbonyl, (hydroxyalkyl) aminocarbonyl, ureido, monoarylureido, monoaralkylureido, dialkylureidoalkyl, monoarylureidoalkyl, monohaloalkylureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkyl)ureidoalkyl, (alkoxycarbonylalkylcarbonyl)(alkyl)glycinamido, arylcarbonyl glycinamido, (arylcarbonyl)(alkyl) glycinamido, (monoaralkylaminocarbonyl)(alkyl) glycinamido, (monoarylaminocarbonyl) glycinamido, phthalimido, maleimido, morpholin-4-ylalkyl, and piperazin-4-ylalkyl (wherein the piperaziny radical is optionally substituted by alkoxycarbonyl, benzylcarbonyl, or phenylaminocarbonyl);

R⁴ is —O—;

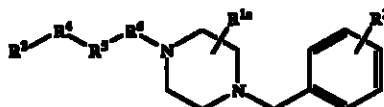
R^s is methylene; and

R^4 is $-\text{C}(=\text{O})-$;

as a single stereoisomer or a mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

158

3. A compound of formula (1a):



(12)

10 wherein:

R^{1a} is a substituent selected from the group consisting of alkyl and hydroxyalkyl;

or R^{1a} is two substituents wherein one substituent is an alkyl radical and the other substituent is selected from the group consisting of alkyl and hydroxyalkyl;

R² is fluoro in the 4-position:

R³ is phenyl substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halo, alkyl, alkoxy, formyl, nitro, hydroxyalkyl, amino, aminocarbonyl, (aminocarbonylalkyl)aminocarbonyl, (aminoalkyl)aminocarbonyl, monoarylaminoalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, cycloalkylaminoalkyl, (alkylsulfonyl)(alkyl)aminoalkyl, alkylcarbonylamino,

haloalkylcarbonylamino, alkenylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, monoalkylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxyamidino, alkylsulfonfylamino, glycnamido, monoalkylglycnamido, aminocarbonylglycnamido, (aminocarbonyl)(alkyl) glycnamido, (alkoxyalkylcarbonyl)glycnamido, (alkoxycarbonylaminocarbonyl)glycnamido, alaninamido, monoalkylureido, ureidoalkyl, (haloalkylcarbonyl)ureido, imidazol-1-ylalkyl, 1,2,4-triazol-1-yl, tetrazol-1-yl, morpholin-4-yl, and piperazin-4-ylalkyl (wherein the piperazinyl radical is optionally substituted by alkyl or alkoxyalkyl);

R⁴ is —O—:

R^2 is methylene; and

$$R^d \text{ is } -C(=O)-;$$

as a single stereoisomer or a mixture thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claim 1 selected from the group
45 consisting of the following compounds:

(2S)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

**1-((phenoxy)methyl)carbonyl-2-ethyl-4-(4-fluorobenzyl)
piperazine;**

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-ethylpiperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(methoxymethyl)piperazine;

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-((acetylamino)methyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((4-fluorobenzyl)amino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((methylamino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine;

1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-2-(2-((2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-4-(4-fluorobenzyl)piperazine:

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-3-(((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyloxy)methyl-5-

4-(4-fluorobenzyl)-1-((4-chlorophenoxy)methyl)carbonyl-

3-(ethoxycarbonyl)piperazine:

378/367

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

2020

Bogotá, D.C., 23 de abril de 2007

Doctor

LUIS PATIÑO LEYVA

(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 03046600

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio 5050

Folios 009

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: 144 a 211) y las reivindicaciones 1 a 15 (Folios: 212 a 216).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60.246299 de 06 de noviembre de 2000 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: "Productos radiofarmacéuticos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer".

El objeto de la presente solicitud se refiere a productos radiofarmacéuticos que son de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Según la descripción, la enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo severo y habitualmente existen aproximadamente 4 millones de norteamericanos que padecen esta enfermedad. Dado que la población de mayor edad continúa creciendo, esta cifra podría alcanzar los 14 millones a mediados del próximo siglo a menos que se descubra una cura o prevención para la enfermedad. Actualmente, no existe ninguna prueba premortem sensible y específica para un diagnóstico temprano de la enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer se diagnostica actualmente sobre la base de la observación clínica del deterioro cognitivo, acoplado con la eliminación sistemática de otras posibles causas de dichos síntomas. La confirmación del diagnóstico clínico de "probable enfermedad de Alzheimer" solamente se puede realizar examinando el cerebro postmortem. El cerebro en la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la aparición de dos depósitos proteínicos anormales distintivos en regiones del cerebro que son responsables del aprendizaje y la memoria.

Estos depósitos son placas amiloides extracelulares, que son características de la enfermedad de Alzheimer y ovillos neurofibrilares intracelulares que también se encuentran en otros trastornos neurodegenerativos. En el pasado, se han realizado varios intentos para diseñar productos radiofarmacéuticos que se pudieran usar como agentes de diagnóstico para una diagnóstico premortem de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, persiste la necesidad de un agente de diagnóstico que pueda ser de utilidad para un diagnóstico confiable y temprano de la enfermedad de Alzheimer.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: un compuesto radiofarmacéutico derivado de piperazina de fórmula I (ver folio: 212) o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 51/0, ~~C07D~~ 295/18.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título no menciona el grupo químico principal al cual corresponden los compuestos radiofarmacéuticos que se quieren proteger; además, el título de la solicitud no debe mencionar el uso para el cual está destinado el compuesto a protegerse.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, el método de las reivindicaciones 14 y 15 (folios: 215 y 216) no está caracterizado por sus pasos o etapas llevadas a cabo en él, ni tiene las variables que intervienen en el mismo, y no se dicen condiciones de reducción y cuál agente se emplea en la reivindicación 15, sino que se caracteriza por la elaboración de un producto, y no se dice cómo es dicha elaboración, de tal manera que se revele un método distinto a lo ya conocido en el arte previo.

Reivindicaciones de segundo uso:

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 18 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."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación (es) 1 a 12, 15 (folios: 212 a 216) que se refiere(n) a un compuesto radiofarmacéutico derivado de piperazina de fórmula I (ver folio: 212), no cumplen con el artículo 21 de la Decisión, por tratarse de un segundo uso de los compuestos derivados de piperazina revelados en US 6207665 (folios: 373 a 375).

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: 06/11/2000, 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	US 6207665	Piperazine derivatives and their use as anti-inflammatory agents	27 de marzo de 2001

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 esté 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.

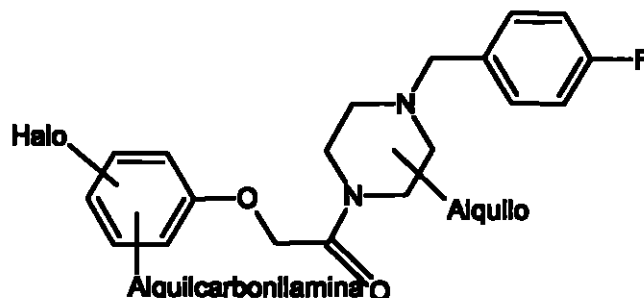
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de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

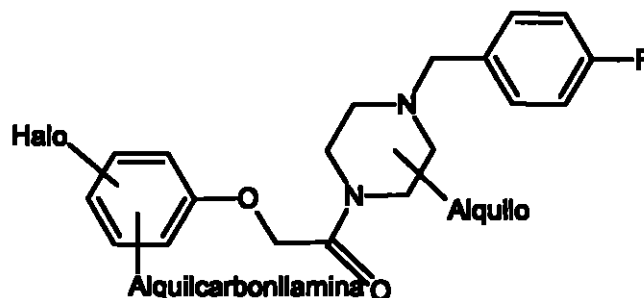
Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 03046600, se refiere a:

Un compuesto derivado de piperazina de fórmula I:



La anterioridad: US 6207665 (folios: 373 a 375), se relaciona con: derivados de piperazina y su uso como agentes anti-Inflamatorios de fórmula Ia:



El compuesto de la presente solicitud tiene los mismos sustituyentes de compuestos del documento US 6207665 como se puede apreciar en las estructuras químicas de ambos compuestos, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes.

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.

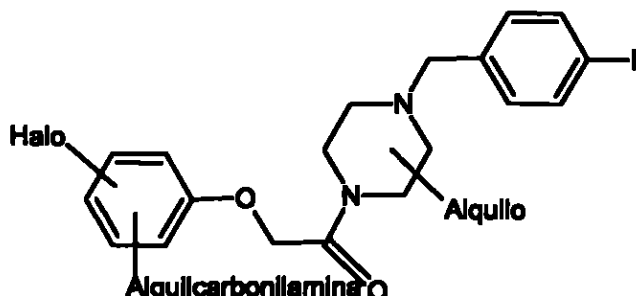
Evaluación de Nivel Inventivo:

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.

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: un compuesto derivado de piperazina de fórmula I:



Este compuesto químico por ser igual al compuesto de la anterioridad US 6207665 tendrá el mismo comportamiento fármaco-terapéutico, aun cuando en el arte anterior se había reportado la actividad antiinflamatoria y ahora en la actual solicitud se diga que tiene un comportamiento como radiofármaco para diagnosticar Alzheimer.

Se modo que se observa:

- Debido a que los compuestos derivados de piperazina de fórmula I de la presente solicitud ya eran conocidos en la anterioridad US 6207665, para una persona de habilidades ordinarias en el arte era fácil mencionarlos ahora en esta reivindicación.
- La reivindicación 1 y sus dependientes así como la reivindicación 15 de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los compuestos y al proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.
- El problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un agente de diagnóstico que pueda ser de utilidad para un diagnóstico confiable y temprano de la enfermedad de Alzheimer, se resuelve proporcionando un método de tratamiento caracterizado porque consiste en administrar compuestos derivados de piperazina de fórmula I, es decir de la misma manera como se resolvía en las anterioridades.
- El resultado obtenido: es decir los compuestos derivados de piperazina de fórmula I, no es inesperado.
- No parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con los compuestos derivados de piperazina de fórmula I propuestos, de manera que el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

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.

381 372

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:

Nº	Documento	Relvindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 6207665	1 a 12 y 15	Novedad y 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 04 MAYO 2007

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 650	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
-----------------------------	---	-----------------------------------

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03048800	Fecha de presentación	3-08-2003
Nº Prioridad	US60/248299	Fecha de Prioridad	8-11-2000

Palabras clave	313
----------------	-----

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
C07D295/18 A61K 51/00 A61P 25/28

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES
WO 02/38581 10-05-2002
Patente Original

BASES DE DATOS CONSULTADAS
EPOLINE ESPACENET

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
US 6207665	Novedad y Nivel Inventivo	1 a 12, 15
WO 9951594	—	—
WO 9218239	—	—
US 5919797	—	—

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. afectadas

Observaciones

Fecha del examen	Art. 45: 24-04-07
------------------	-------------------