

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04052216 00000001

Folios: 2

Fecha (AMD): 2004-12-09 10:20:50

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref: Expediente No. 04.052.216

Solicitud de patente de invención titulada:

“SAL DE ÁCIDO CÍTRICO DE UN COMPUESTO TERAPÉUTICO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN”.

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTICULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 545

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$177.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 37323 del año 2003.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$177.000 pesos

FTT/P2004/XXXXX/041130

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04052216 00000001

Folios: 2

Fecha (AMD): 2004-12-09 10:20:50

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 536 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 93,901
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693624	02/12/2004	5,212,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	177,000.00
		TOTAL :	\$ 177,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 04-052216

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **545** DE

FECHA **29 DE OCTUBRE DE 2004** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **27 DE ENERO DEL 2005**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ _ _ _ _

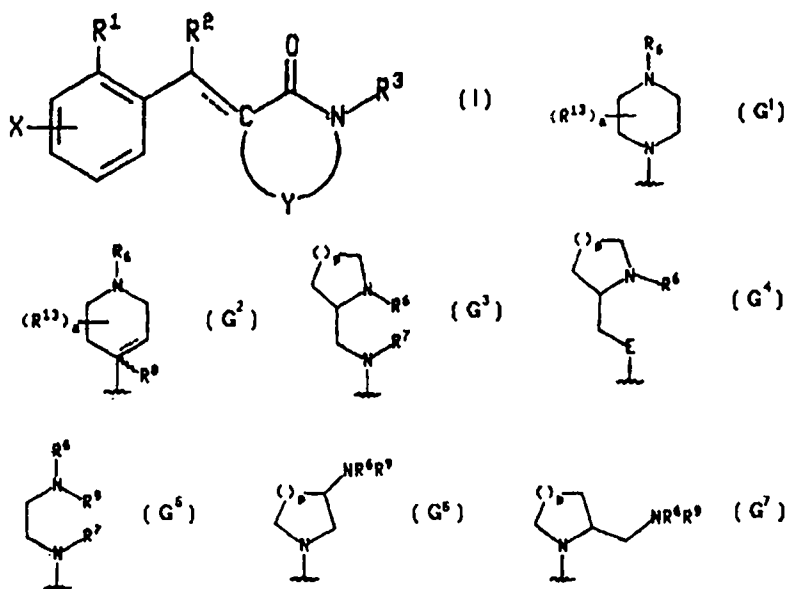
NO _ _ **X** _ _



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 233/96, 233/76, 233/78, 277/20, 277/34, 279/12, 265/32, A61K 31/415, 31/425, 31/54, 31/535	A1	(11) International Publication Number: WO 98/14433 (43) International Publication Date: 9 April 1998 (09.04.98)
(21) International Application Number: PCT/IB97/01062 (22) International Filing Date: 8 September 1997 (08.09.97) (30) Priority Data: 60/027,111 30 September 1996 (30.09.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): HOWARD, Harry, Ralph [US/US]; 272 Westwoods Terrace, Bristol, CT 06010 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, 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, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), 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 <i>With international search report.</i>	

(54) Title: ARALKYL AND ARALKYLIDENE HETEROCYCLIC LACTAMS AND IMIDES



(57) Abstract

Compounds of the formula (I) wherein R¹ is a group of formula G¹, G², G³, G⁴, G⁵, G⁶ or G⁷; Y is an optionally substituted (C₁-C₄) heteroalkyl bridge that, together with the atoms to which it is attached, forms a five to seven membered heterocycle containing two to four heteroatoms, intermediates for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their medicinal use. These compounds are useful as psychotherapeutic agents.

4

-8-

pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, 5 citrate, ~~acid citrate~~, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)]salts.

The invention also relates to base addition salts of formula I. The chemical 10 bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium 15 and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The compounds of this invention include all stereoisomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., R and S 20 enantiomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers.

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof.

Unless otherwise indicated, the alkyl and alkenyl groups referred to herein, as 25 well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl) or be linear or branched and contain cyclic moieties. Unless otherwise indicated, halogen includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

Preferred compounds of the formula I include those wherein R¹ is 30

90

-60-

Example 12**4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-morpholin-3-one**

M.p. 169-171°C (decomp.). Mass spectrum 432 (M^+), 434, 436.

Example 13

5 **2-[2,4-Dibromo-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-4-(3,4-dichlorophenyl)-thiomorpholin-3-one.**

M.p. 166-168°C. Mass spectrum 607 (M^+). Elemental analysis calculated for $C_{22}H_{21}N_3OSBr_2$: C 43.59, H 3.49, N 6.93. Found: C 43.56, H 3.25, N 6.89.

Example 14

10 **4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one**

M.p. 171-173°C. Mass spectrum 448 (M^+).

Converting to the hydrochloride salt, using 1.0M HCl in ether, and recrystallizing from isopropanol gave pale yellow crystals.

15 M.p. 155-157°C. Elemental analysis calculated for $C_{22}H_{23}N_3OSCl_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C 51.62, H 5.32, N 8.21. Found: C 51.81, H 5.02, N 8.45.

Example 15

4-(3,4-Dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzyl-thiomorpholin-3-one hydrochloride trihydrate

20 A slurry of 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzylidene]-thiomorpholin-3-one in (201 mg, 0.5 mmol) 3 mL of anhydrous methanol (3 ml) was treated with samarium iodide (Sml_2) (15 ml of 0.1 M) in THF (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) and stirred overnight at room temperature under a nitrogen atmosphere. An additional 5 mL of Sml_2 solution was added and, after an additional
25 one hour, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was flash chromatographed using ethyl acetate/methanol to elute the free base of the product. The hydrochloride salt was prepared, using 1.0M HCl in ether, to produce a light tan solid.

M.p. 105-110°C (foam). Elemental analysis calculated for
30 $C_{22}H_{25}N_3OSCl_2 \cdot HCl \cdot 3 H_2O$: C 48.85, H 5.96, N 7.77. Found: C 48.95, H 5.58, N 7.51. ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, free base) δ 7.45-7.41 (2H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 7.06 (1H, t), 4.16 (1H, m), 4.00-3.86 (2H, m), 3.53 (1H, dd), 3.10-2.95 (7H, m), 2.61 (4H, br s), 2.37 (3H, s).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Carlos Olarte
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04 52216
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	- 0652
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB02/004972		
Fecha de Presentación Internal.	25/11/2003		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 39 - 62
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 63 - 66
- 1.3. Prioridad: Presentada en Estados Unidos el 07.12.01, bajo el número 60/338343

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Sal de ácido cítrico de un compuesto terapéutico y composiciones farmacéuticas que la contienen".

Según las reivindicaciones 1-13 se refiere a la sal de citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de la sal de citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal de citrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona que tiene propiedades físicoquímicas mejoradas.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/54

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La materia de las reivindicaciones 1 y 2 se está repitiendo, puesto que la reivindicación 2 lo único que hace es mostrar la fórmula del compuesto mencionado en la reivindicación precedente.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d)

El contenido de la reivindicación 13, que trata de “Un método de tratamiento de...”, no es patentable, debido a que se relaciona con métodos de tratamiento aplicados a un ser humano o animal.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 07.12.01, se realizó la búsqueda documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 9814433	“Lactamas e imidas de ralquil y aralquilideno heterocíclico”	09.04.98

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

- La publicación WO 9814433 enseña el compuesto 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo como la sal de ácido cítrico, así como composiciones farmacéuticas que lo contienen (ver ejemplo 14 y pag. 5).
- La presente solicitud enseña la sal de ácido cítrico del compuesto 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

Comparando elemento por elemento, se ve que en D1 ya se revelaba por completo la sal de ácido cítrico de 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona.

En conclusión, todos los elementos característicos del la sal de ácido cítrico del compuesto 4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)benciliden]tiomorfolin-3-ona, se encuentran revelados en el documento D1, afectando la novedad de la presente solicitud.

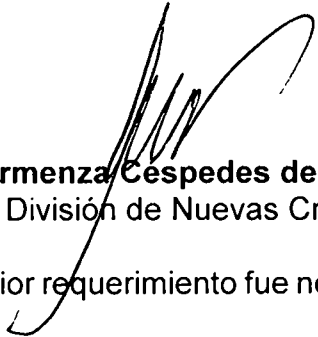
7. Conclusión:

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 9814433	1-12	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N°10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 ENE. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 3828	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
------------------------------	--