



No. 04-128354- -00004-0000

Fecha: 2008-08-13 16:38:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

313
JA EN 1941

EO 12304

57-1-6069700

57-1-6069701

L O R E D A

33 5º. PISO

lacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

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

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "DERIVADOS DE HETEROCICLILACIL PIPERIDINA, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA".-Clase C07D
417/14.-Expediente número 04-128.354.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 04 de Abril de 2008, así como a mi solicitud de plazo del 27 de Junio de 2008 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 562 bajo los acápites de claridad y nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, **eliminando las reivindicaciones 1 a 4, modificando las reivindicaciones 5, 6, 11 y 12 mediante la eliminación de los términos "solvato" e "hidrato" (numeral 4 del presente memorial), y finalmente re-enumerando el nuevo capítulo reivindicatorio obtenido, el cual está compuesto por 8 reivindicaciones.**

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas NO amplían de manera alguna el alcance técnico de la invención tal como fue presentada originalmente, toda vez que se encuentran dirigidas exclusivamente a limitar la materia técnica que se pretende proteger mediante la presente solicitud de patente.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

TÍTULO

"En la reivindicación 1, cuando $p=2$, el anillo respectivo deja de ser una piperazina, por lo tanto este tipo de compuestos no coincide con el título de la solicitud que alude a derivados de piperazinilacilpiperadina"

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar el título de la presente solicitud, el cual originalmente era:

"Derivados de piperazinilacilpiperidina, su preparación y su aplicación terapéutica"

y que ahora será reemplazado por:

"Derivados de heterociclilacil piperidina, su preparación y su aplicación terapéutica"

La anterior modificación fue realizada con el único fin de presentar un título que abarque todos los compuestos químicos reivindicados en la presente solicitud de patente y, por lo tanto, es claro que dicha modificación no amplía de manera alguna el alcance técnico exhibido por la solicitud de patente en cuestión tal como fue presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

DESCRIPCIÓN

"En el capítulo descriptivo, no se presentan resultados puntuales de los estudios realizados a ejemplos de los compuestos de la invención que sustenten su actividad (Folios 266-267). De la misma manera, no se sustentan las ventajas que puedan presentar los mismos frente a los ya conocidos en el estado de la técnica, ya que no presentan estudios comparativos que demuestren su superioridad."

LLOREDA & CIA. S. A.

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito presentar ante ese Despacho los siguientes datos farmacológicos obtenidos por el solicitante de la presente invención, los cuales muestran:

- Columna 2:** La concentración necesaria de cada uno de los compuestos revelados en la presente solicitud para inhibir el 50% de la capacidad de unión del factor de crecimiento neuronal radiomarcado con yodo-125 (¹²⁵I-NGF) al receptor p75^{NTR} de las neurotrofinas. En este sentido, es claro que dichas pruebas fueron realizadas según el método experimental descrito en las páginas 84 y 85 de la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente; y,
- Columna 3:** La concentración necesaria de cada uno de los compuestos revelados en la presente solicitud para inhibir el 50% de la apoptosis inducida por el factor de crecimiento neuronal (NGF), donde dichas pruebas fueron realizadas según el método experimental descrito en la página 85 de la descripción de la presente solicitud de patente.

EJEMPLOS	UNIÓN DE ¹²⁵ I-NGF A LA CEPA SK-N-BE P75 IC ₅₀ (nM)	APOPTOSIS SOBRE LA CEPA SH-SY-5Y IC ₅₀ (nM)
1	>10	
3	>10	
4	0,27	3,1
5	>10	
6	>10	
7	10,08	
8	>10	
9	>10	
10	>10	
11	>10	
12	0,11	0,19
13	0,2	
15	>10	
16	>10	
17	0,27	
18	>10	
19	>10	
20	>10	
21	0,11	
22	>10	
23	>10	
24	>10	
25	0,21	
26	>10	
27	0,13	
28	0,014	0,78
29	0,16	

LLOREDA & CIA. S. A.

30	>10	
31	>10	
32	>10	
33	0,052	
34	>10	
35	>10	
36	0,011	
37	>10	
38	1,51	
39	>10	
40	0,034	
41	>10	
42	>10	
43	>10	
44	>10	
45	>10	
46	>10	
47	>10	
48	>10	
49	0,87	
50	>10	
51	>10	
52	>10	
53	>10	
54	>10	
55	>10	
56	>10	
57	0,13	1,03
58	>10	
59	>10	
60	>10	
61	>10	
62	>10	
63	>10	
64	>10	
65	>10	
66	>10	
67	0,17	
68	>10	
69	>10	
70	>10	
71	>10	

TABLA 1. Actividad farmacológica exhibida por los compuestos químicos revelados específicamente en las páginas 74 a 80 de la descripción.

De lo anterior es absolutamente claro que, -tal como se concluye en la descripción de la presente invención- (pagina 85), los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente en cuestión muestran una actividad inhibidora de la unión de ^{125}I -NGF al receptor P75^{NTR} con valores que varían entre 1×10^{-6} M y 1×10^{-11} M, y

adicionalmente exhiben una actividad inhibidora de la apoptosis inducida por NGF con valores de IC_{50} que varían de 1×10^{-6} a 1×10^{-11} M.

De conformidad con lo anterior, es claro que la unión de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente al receptor $p75^{NTR}$ produce, a nivel bioquímico, la inhibición de la dimerización del receptor inducido por neurotrofinas, y a nivel celular, la inhibición del efecto proapoptótico mediado por el receptor $p75^{NTR}$.

Mas adelante dentro de este escrito, al momento de analizar el requisito de nivel inventivo, procederemos a aportar los argumentos necesarios para demostrar que al comparar la invención con el estado del arte previo, ésta posee el nivel inventivo requerido para obtener el privilegio de patente solicitado.

REIVINDICACIONES

- i) ***"Reivindicación 1: Las expresiones "hidrato" y "solvato" no son concisas ya que no especifica con exactitud el compuesto (s) que se desea (n) proteger."***

Atendiendo a la anterior objeción, me permito manifestar que **el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar los términos "hidrato" y "solvato" del nuevo capítulo reivindicatorio** remitido junto con el presente memorial, hecho con el cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ii) ***"Reivindicación 9: La presente reivindicación es un resumen del contenido de las dos anteriores, por lo tanto no es necesaria su inclusión."***

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que la reivindicación 9 originalmente presentada (nueva reivindicación 5) NO es un resumen de la materia revelada en las reivindicaciones 7 y 8 (nuevas reivindicaciones 3 y 4), toda vez que:

- La reivindicación 7 (nueva reivindicación 3) se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la variable "n" equivale a 1;
- La reivindicación 8 (nueva reivindicación 4) se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la variable "n" equivale a 2;3

- Por su parte, la reivindicación 9 (nueva reivindicación 5) se refiere a un proceso alternativo para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la variable "n" es 1 ó 2, **y la variable R_3 representa exclusivamente un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. La anterior condición implica que el procedimiento de síntesis revelado incluye la reducción del grupo ciano presente inicialmente en los compuestos de fórmula (IIc) y (IId), tal como se encuentra claramente establecido en el literal b3) de dicha nueva reivindicación 5.**

De conformidad con lo anterior, es absolutamente claro que la materia revelada en las nuevas reivindicaciones 3 y 4 es diferente a la materia revelada en la nueva reivindicación 5. En consecuencia, atentamente me permito solicitar al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

Finalmente, con base en las modificaciones realizadas y de conformidad con los argumentos técnicos expuestos, atentamente me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto con el presente memorial cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

5. **EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO**

El señor Examinador objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 8, 11 y 12 originalmente presentadas basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(i) WO 0069829 (D1)

(ii) WO 4994455 (D2)

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente en su Concepto Técnico que el documento D1 representa el estado de la técnica más cercano, toda vez que enseña compuestos que inhiben la unión del NGF al receptor de la neurotrofina p75^{NTR}. De acuerdo al señor Examinador los compuestos de la reivindicación 1 se diferencian de D1 por la presencia de un grupo $(\text{CH}_2)_n$ junto al grupo carbonilo que une la piperazina con la piperidina, el sustituyente fenilo en la posición 4 del anillo piperidina y el radical arilo o heteroarilo en la posición 4 del anillo piperazina. Sin embargo, aclara que la última sustitución es sugerida en D1 debido a que R_2 también puede ser un grupo arilo N-sustituido. Adicionalmente, el señor Examinador afirma que el efecto

técnico conseguido por esta diferencia no puede apreciarse claramente, debido a que no se han presentado los resultados de los estudios de actividad de los compuestos de la presente invención que evidencien su superioridad frente a los existentes en el estado de la técnica.

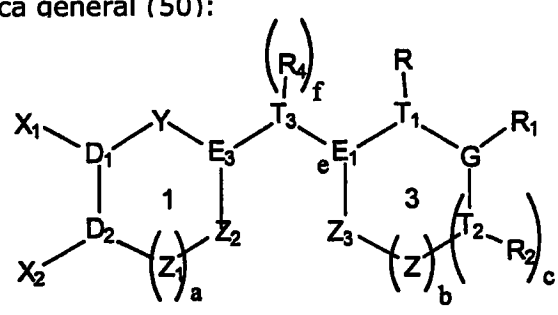
De otro lado, el señor Examinador afirma que el documento D2 enseña compuestos 1-acil-3-[4-(2-pirimidinil)-1-1-piperazinil] propanos como agente anti-ansiedad, y por lo tanto el experto en la materia podría obtener los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 de la presente solicitud al combinar el compuesto base del documento D1 con el grupo (CH₂)_n junto al grupo carbonilo que une la piperazina con la piperidina, el fenilo en la posición 4 del anillo piperidina y el arilo o heteroarilo en la posición 4 del anillo de piperazina de acuerdo con el documento D2. Con base en lo anterior, el señor Examinador concluye que es obvio el diseño de fármacos derivados de piperazinilacil piperidina inhibidores del receptor neutrofina p75^{NTR}, como los reivindicados en la presente invención. Ahora bien, debido a que las reivindicaciones 11 y 12 se refieren a un medicamento y a una formulación farmacéutica que comprenden un compuesto según la reivindicación 1, dichas reivindicaciones tampoco presentan nivel inventivo.

Finalmente, el señor Examinador afirma que el nivel inventivo de los procesos revelados en las reivindicaciones 7 y 8 está afectado por las enseñanzas del documento D2.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones de nivel inventivo realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, a continuación me permito analizar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y mostrar además una serie de argumentos técnicos que permiten superar completamente dichas objeciones.

5.1) Consideraciones respecto al documento WO 0069829 (D1)

En términos generales, el documento D1 enseña compuestos que inhiben la unión del factor de crecimiento del nervio (NGF) al receptor p75^{NTR} de las neurotrofinas. Dentro de dichos compuestos enseñados están aquellos que presentan la siguiente estructura química general (50):



en donde,

T_3 puede ser un carbono con hibridización sp^2 ó un carbono con hibridización sp^3 ;

R_4 puede ser un átomo de oxígeno y "f" puede ser 1;

D_1 y D_2 representan cada uno un carbono con hibridización sp^2 ;

Z y Z_1 son $-CH-$, mientras que "a" y "b" pueden ser 1;

Z_2 y Z_3 no tienen definición en la fórmula (50);

E_1 y E_3 pueden ser cada uno un átomo de nitrógeno;

Y es $-C-L$, donde L es H ;

T_2 puede ser un átomo de nitrógeno;

R y R_2 puede ser O , S , CH_2 ó NR_3 , donde R_3 puede ser H , alquilo ó arilo;

G puede ser un átomo de carbono con hibridización sp^2 ;

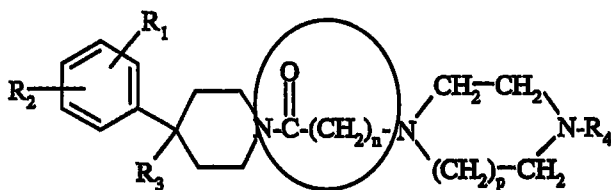
R_1 puede ser un arilo monocíclico o policíclico; y,

T_1 puede ser un carbono con hibridización sp^2

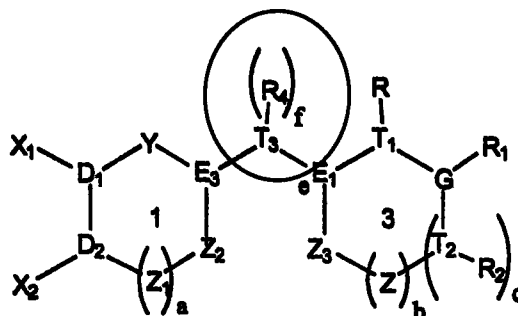
Con base en lo anterior, inicialmente resulta de gran importancia hacer notar al señor examinador que los novedosos compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan las siguientes diferencias estructurales con respecto a los compuestos de la fórmula estructural (50) enseñada en el documento D1:

- Los compuestos de la presente invención presentan un grupo acilo, esto es, un grupo $-R-C(=O)-$ (donde R es un grupo $-CH_2-$ ó un grupo $-CH_2-CH_2-$ porque n puede ser 1 ó 2) entre el anillo de piperidina y el anillo heterocíclico de 6 ó 7 miembros (por ejemplo piperazina).

Por su parte, los compuestos enseñados en D1 únicamente pueden presentar un grupo carbonilo, esto es, un grupo $-C(=O)-$ entre el anillo de piperidina y el anillo de piperazina:



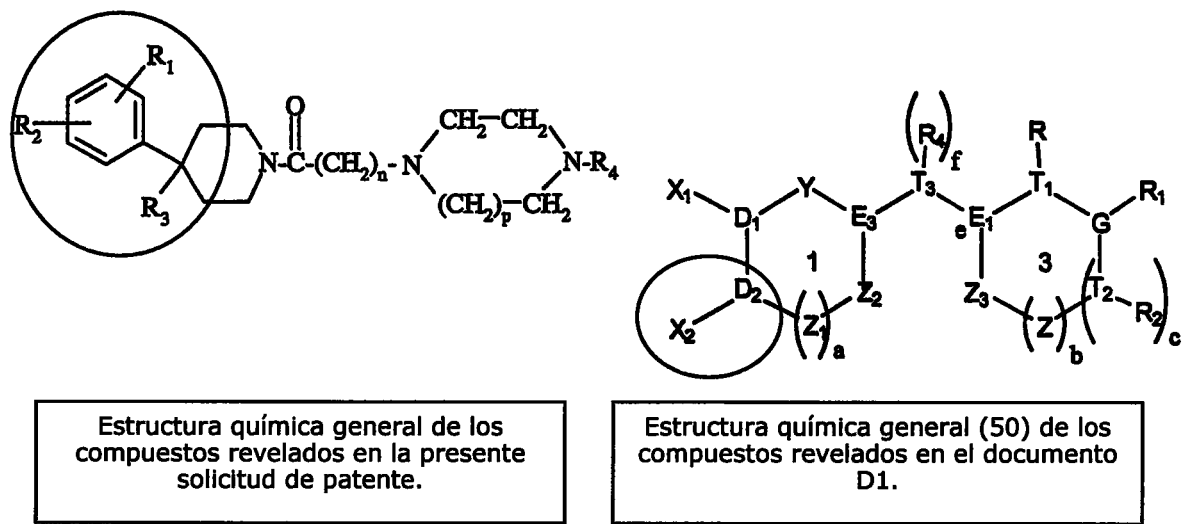
Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.



Estructura química general (50) de los compuestos revelados en el documento D1.

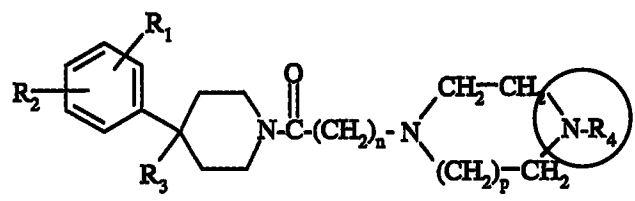
- Los compuestos de la presente invención presentan una sustitución doble en el carbono 4 del anillo de piperidina, donde dichas sustituciones son la de un grupo R_3 y la de un grupo fenilo que a la vez está sustituido por R_1 y R_2 .

Contrario a lo anterior, en la posición 4 del anillo de piperadina de los compuestos de fórmula (50) enseñados en D1 aparece la variable X_2 , la cual puede significar un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, ó puede representar un grupo alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, OH, CN, CO_2H , SO_3H , SO_2H , PO_3H_2 , NO_2 , ONO_2 , CON, SH, CNS, OSO_3H , $OC(O)(OH)$, halometilo, dihalometilo o trihalometilo (páginas 16 y 23 del documento D1):

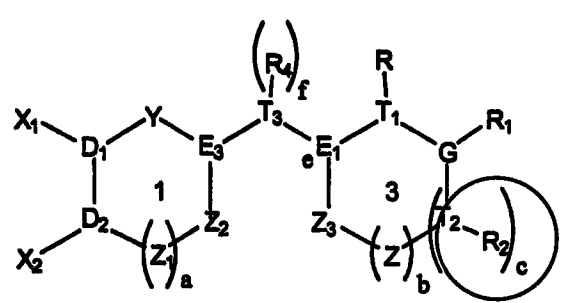


- Los compuestos de la presente invención están sustituidos en la posición 4 del anillo heterocíclico de 6 o 7 miembros que está unido al radical alquilo del grupo acilo; dicha variable R_4 representa, por ejemplo, un radical arilo o heteroarilo sustituido (*Tabla 1 de la descripción*).

Contrario a lo anterior, la posición 4 del anillo de piperazina de los compuestos de fórmula general (50) enseñados en el documento D1, está sustituida por la variable R_2 , la cual puede representar O, S, CH_2 ó NR_3 , donde R_3 puede ser H, alquilo ó arilo, tal como fenilo; asimismo, la variable R_2 también puede representar un átomo de cloro, bromo o yodo, ó puede representar un grupo alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, OH, CN, CO_2H , SO_3H , SO_2H , PO_3H_2 , NO_2 , ONO_2 , CON, SH, CNS, OSO_3H , $OC(O)(OH)$, halometilo, dihalometilo o trihalometilo (páginas 16 y 23 del documento D1):



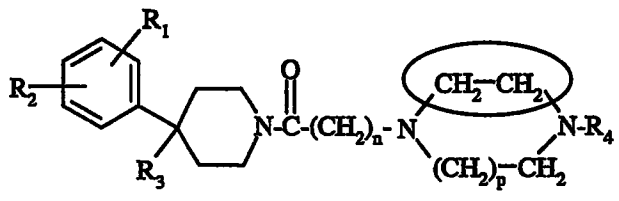
Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.



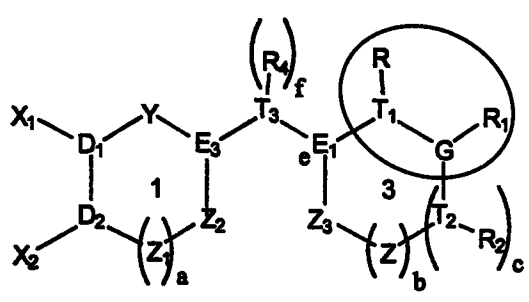
Estructura química general (50) de los compuestos revelados en el documento D1.

- Finalmente, los compuestos revelados en la presente solicitud de patente se caracterizan porque las posiciones 2 y 3 del anillo heterocíclico de 6 o 7 miembros que está unido al radical alquilo del grupo acilo NO están sustituidas.

Contrario a lo anterior, las posiciones 2 y 3 del anillo de piperazina de los compuestos de fórmula general (50) enseñados en el documento D1 están sustituidas por las variables R y R₁, respectivamente, donde R representa O, S, CH₂ ó NR₃, donde R₃ puede ser H, alquilo ó arilo, tal como fenilo; o también puede representar un átomo de cloro, bromo o yodo, ó puede representar un grupo alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, OH, CN, CO₂H, SO₃H, SO₂H, PO₃H₂, NO₂, ONO₂, CON, SH, CNS, OSO₃H, OC(O)(OH), halometilo, dihalometilo o trihalometilo. Por su parte, la variable R₁ es un arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, oligosacárido, monosacárido, alquilo, cicloalquilo, arilalquil-alquilamino, o alcoxi sustituido (página17 del documento D1):



Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.



Estructura química general (50) de los compuestos revelados en el documento D1.

De lo anterior es absolutamente claro que los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan drásticas diferencias estructurales frente a los compuestos enseñados en el

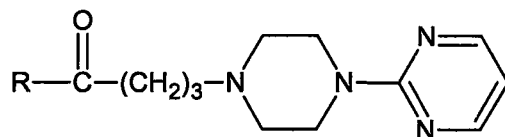
documento D1. Sin embargo, de la atenta lectura de dicha anterioridad puede comprobarse que en D1 no existe ningún tipo de indicación técnica que le pueda sugerir a la persona medianamente versada en la materia la utilidad de realizar todas las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud de patente a partir de los compuestos de D1, y por lo tanto, dicha persona versada en la materia NO podría haber predicho de ninguna manera la sorprendente actividad farmacológica mostrada por los novedosos compuestos de la presente invención.

De conformidad con lo anterior, considero que en este punto resulta de gran importancia resaltar las conclusiones técnicas del Examen Preliminar Internacional realizado a la presente solicitud de patente, toda vez que en dicho documento se estableció que el documento WO 0069829 (D1) enseña compuestos estructuralmente diferentes a los compuestos de la presente solicitud de patente, y adicionalmente se determinó que en dicha anterioridad no se dan indicaciones estructurales a la persona versada en la materia para que ésta pudiera llegar a las mismas moléculas y resolver el problema técnico.

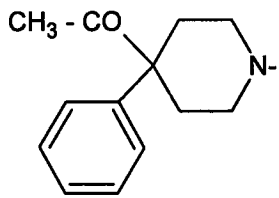
Finalmente, me permito reiterar una vez más ante ese Despacho que de acuerdo con lo establecido tanto en la descripción de la solicitud de patente en cuestión, como en el numeral 4 del presente memorial, los novedosos compuestos químicos aquí revelados son inhibidores efectivos del receptor p75^{NRT} de las neurotrofinas, hecho que junto con la existencia de las drásticas diferencias estructurales entre dichos compuestos y los enseñados en el documento D1, comprueba contundentemente que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de tal anterioridad.

5.2) Consideraciones respecto al documento US 4994455 (D2)

En términos generales, el documento D2 enseña compuestos 1-acil-3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]propanos, los cuales pueden presentar la siguiente estructura química general:



donde R puede significar:



De acuerdo a los autores del documento D2, los compuestos previamente mencionados actúan como agentes anti-ansiedad efectivos.

Con base en lo anterior, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D2, toda vez que:

- Existen evidentes diferencias estructurales entre los compuestos revelados en la presente solicitud de patente y los compuestos enseñados en el documento D2; y,
- El documento D2 indica claramente que los compuestos químicos allí enseñados actúan como agentes anti-ansiedad, mientras que los compuestos de la presente invención muestran una fuerte actividad como inhibidores del receptor p75^{NRT} de las neurotrofinas, y por lo tanto son útiles en el tratamiento o prevención de diversas condiciones dependientes de dicho receptor, tales como enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas como demencia senil, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, síndrome de Down, entre otras (página 86 de la descripción).

Ahora bien, de acuerdo a lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, *"el experto en la materia podría obtener los compuestos reivindicados en la cláusula 1, al combinar el compuesto base de D1 con el grupo (CH₂)_n junto al grupo carbonilo que une la piperazina con la piperidina, el fenilo en la posición 4 del anillo piperidina y el arilo o heteroarilo en la posición 4 del anillo piperazina de D2."*

A este respecto, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones:

- a) No puede catalogarse como evidente el hecho de que una persona medianamente versada en la materia tome las enseñanzas del documento D1 y los combine con las enseñanzas de un documento como D2, el cual revela compuestos químicos útiles como agentes anti-ansiedad, esto es,

útiles en algo completamente diferente a la actividad de inhibir el receptor $p75^{NRT}$, con el fin de obtener compuestos totalmente novedosos en el estado de la técnica que se caractericen precisamente por presentar una efectiva actividad como inhibidores del receptor $p75^{NRT}$.

En este punto, resulta de gran importancia resaltar que **las diferencias estructurales entre los compuestos del documento D1 y los compuestos de la presente solicitud de patente son drásticos** (ver numeral 5.1 del presente memorial), e incluyen diversos grupos funcionales que hacen parte de dichas estructuras.

- b) De conformidad con lo anterior, y por lo tanto, tan solo en gracia de discusión, del atento análisis de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 se puede establecer que si para la persona medianamente versada en la materia fuera evidente o lógico combinar las estructuras de los compuestos revelados en cada una de dichas anterioridades, -tal como lo afirma el señor Examinador-, es claro que dicha persona NO llegaría a la estructura de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, toda vez que:
- 1) la variable "n" de la fórmula química general de la presente invención equivale exclusivamente a 1 ó a 2, de manera que el grupo $(CH_2)_n$ sólo puede representar un grupo $-CH_2-$ ó un grupo $-CH_2-CH_2-$; sin embargo, el documento D2 enseña claramente que en esa misma posición únicamente puede existir un grupo $(CH_2)_3$, es decir, un grupo $-CH_2-CH_2-CH_2-$;
 - 2) De acuerdo a las enseñanzas de la presente solicitud y en especial de acuerdo con los ejemplos revelados en las páginas 74 a 80 de la descripción, el grupo fenilo en la posición 4 del anillo de piperidina siempre está sustituido al menos una vez por un grupo CF_3 ó un átomo de cloro; sin embargo, el documento D2 únicamente enseña un grupo fenilo en la posición 4 del anillo de piperidina que NO está sustituido; y,
 - 3) El anillo de pirimidina que aparece en la posición 4 del anillo de piperazina de acuerdo con las enseñanzas de D2, es tan sólo uno de los sustituyentes revelados en los ejemplos de la presente solicitud de patente, tal como puede comprobarse a partir del atento análisis de la tabla 1 (páginas 74 a 80) de la descripción de la invención en cuestión.

Ahora bien, como es claro que las anteriores diferencias estructurales entre los compuestos enseñados en D2 y los compuestos de la presente solicitud de patente tampoco son enseñadas o sugeridas en el documento D1, una persona versada en la materia NO podría llegar a los compuestos revelados en la presente invención mediante la simple combinación de las enseñanzas de dichos documentos; y,

- c) Lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico indica claramente que el análisis de patentabilidad realizado no se enfocó en el momento en que el solicitante planteó el problema (obtención de nuevos fármacos inhibidores del receptor p75^{NRT} eficaces), sino que realmente se enfocó en la solución dada al problema planteado, razón por la cual debe resultar obvio y/o lógico todo lo revelado en la presente solicitud de patente, dándole mínima importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado, toda vez que, tal y como se ha establecido previamente en el presente memorial, hasta el momento no existía ningún tipo de información técnica que indicara o sugiriera que los compuestos revelados en la presente invención tuvieran una actividad inhibitoria del receptor p75^{NRT} efectiva.

En vista de lo planteado hasta el momento, me permito manifestar que los compuestos químicos revelados en la presente solicitud de patente presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de ambos.

Adicionalmente, en este punto resulta de gran importancia resaltar que de acuerdo con las enseñanzas brindadas por el Manual Andino de Patentes en relación con el análisis del nivel inventivo de las reivindicaciones dependientes de una solicitud en particular:

*"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto."*¹

y por lo tanto, es claro que la materia revelada en las nuevas reivindicaciones 3 a 5 de la solicitud de patente en cuestión, -las cuales están relacionadas con los procesos para obtener los compuestos químicos revelados-, también se caracterizan por presentar una inequívoca altura inventiva frente a las enseñanzas de dichos documentos D1 y D2. En consecuencia, me permito manifestar

¹ Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina. Página 80. Quito Ecuador, 2004.

ante ese Despacho que toda la materia revelada en la presente solicitud de patente cumple a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA**

De otro lado, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida bajo el código EP 1 513 835 B1 (anexo iii), siendo esto un indicio claro de que la materia revelada en la presente invención cumple con los requisitos de claridad, novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, exigidos tanto por la Oficina Europea de Patentes como por la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con el análisis técnico realizado a lo largo del presente memorial, considero que en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de ambos, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-62,921, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (ii) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud, el cual reemplaza al actualmente presentado, y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial;
y
- (iii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 1 513 835 B1.

LLOREDA & CIA. S. A.

9. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentados y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
04 AGO 2008
Bogotá, D.C.
Ante mi JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron:
Alicia Lloreda Ricaurte

quien (es) exhibió (eron) la(s) C.C.
39.690.713

y declaró (aron) que in (s) firma (s) que aparece (n)
en el presente documento es (son) la (s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia



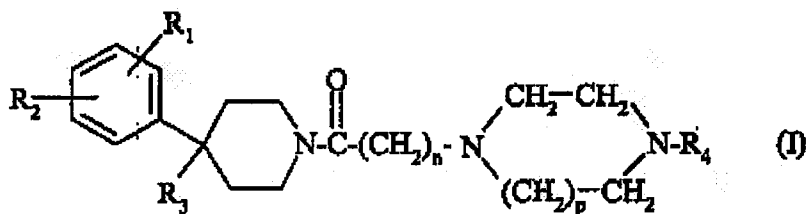
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Compuesto de formula (I):



caracterizado porque:

- n es 1 o 2;
- p es 1 o 2;
- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrógeno;
ó R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo; un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo; un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo;
ó R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina; y,

- R_4 representa un 2-piridilo, un 6-metil-2-piridilo, un 3-(trifluorometil)-2-piridilo, un 5-(trifluorometil)-2-piridilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridilo, un 3-piridilo, un 4-piridilo, un 3,5-dicloro-4-piridilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-piridazinilo, un 6-cloro-3-piridazinilo, un 4-piridazinilo, un 3(2*H*)-piridazinon-5-ilo o 3(2*H*)-piridazinon-4-ilo;

en forma de una base o una sal de adición con un ácido.

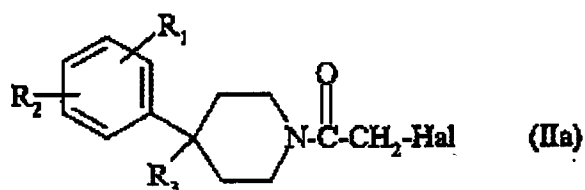
2. Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que:

- n es 1;
- p es 1;
- R_1 está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno;
ó R_1 está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R_2 está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro;
- R_3 representa un hidroxilo, un dimetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo; un (isobutilamino)metilo; un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, o un aminocarbonilo;
ó R_3 constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina;
- R_4 representa un 2-pirazinilo, un 4-pirimidinilo, 3(2*H*)-piridazinon-5-ilo o 5-(trifluorometil)-2-piridilo;

en forma de una base o una sal de adición con un ácido.

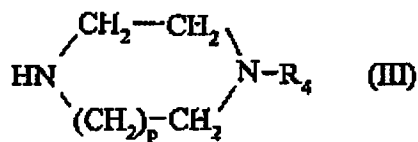
3. Un proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Reivindicación 1, en los cuales $n = 1$, y donde dicho proceso se caracteriza porque:

a1) un compuesto de formula (IIa):



en el cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas,

reacciona con un compuesto de formula (III):



en el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1; y,

b1) después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I).

4. Un proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Reivindicación 1, en los cuales $n = 2$, y donde dicho proceso se caracteriza porque:



(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

- (45)

Date de publication et mention de la délivrance du brevet:
16.08.2006 Bulletin 2006/33
- (51)

Int Cl.:
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (21)

Numéro de dépôt: 03757108.0
- (86)

Numéro de dépôt international:
PCT/FR2003/001685
- (22)

Date de dépôt: 05.06.2003
- (87)

Numéro de publication internationale:
WO 2003/104225 (18.12.2003 Gazette 2003/51)

(54) DERIVES DE PIPERAZINYLACYLPYPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

PIPERAZINYLACYLPYPERIDINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN THERAPEUTISCHE ANWENDUNG

PIPERAZINYLACYLPYPERIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

- (84)

Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK
- (30)

Priorité: 07.06.2002 FR 0207001
- (43)

Date de publication de la demande:
16.03.2005 Bulletin 2005/11
- (73)

Titulaire: Sanofi-Aventis
75013 Paris (FR)
- (72)

Inventeurs:
• BONO, Françoise
31300 Toulouse (FR)
• BOSCH, Michael
34590 Marsillargues (FR)
- DOS SANTOS, Victor
34130 Valergues (FR)
• HERBERT, Jean, Marc
31170 Tournefeuille (FR)
• NISATO, Dino
34680 Saint-Georges-d'Orques (FR)
• TONNERRE, Bernard
34570 Vallauques (FR)
• WAGNON, Jean
34070 Montpellier (FR)
- (74)

Mandataire: Tsitini-Souleau, Maria et al
Sanofi-Aventis
174 avenue de France
75013 Paris (FR)
- (56)

Documents cités:
WO-A-00/69829 FR-A- 2 803 593

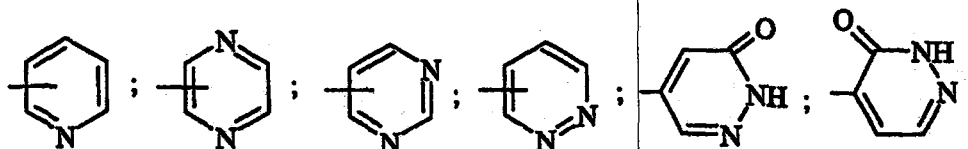
EP 1 513 835 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

- R₁ représente un atome d'halogène ; un radical trifluorométhyle ; un (C₁-C₄) alkyle ; un (C₁-C₄) alcoxy ; un radical trifluorométhoxy ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R₄ représente un groupe aromatique choisi parmi :

5

10



15

lesdits groupes aromatiques étant non substitués, mono- ou disubstitués par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄) alkyle, un (C₁-C₄) alcoxy, un radical trifluorométhoxy ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

20

11. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

25

12. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

30

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement des maladies neurodégénératives centrales ou périphériques ; de la sclérose latérale amyotrophique, de la sclérose en plaques ; des affections cardiovasculaires ; des neuropathies périphériques ; des dommages au nerf optique et à la rétine ; des traumatismes de la moëlle épinière et des traumatismes crâniens ; de l'athérosclérose ; des sténoses ; de la cicatrisation ; de l'alopecie ; des cancers ; des tumeurs ; des métastases ; des leucémies ; des douleurs chroniques neuropathiques et inflammatoires ; des maladies auto-immunes ; des fractures osseuses ; des maladies osseuses.

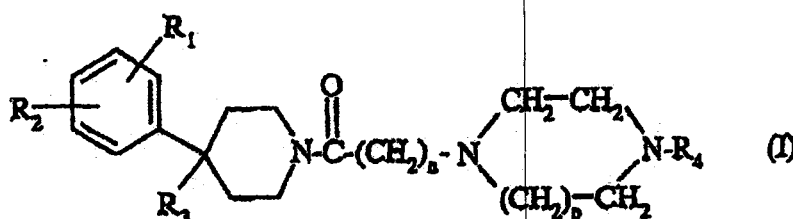
35

Claims

1. Compound of the formula (I):

40

45



50

In which:

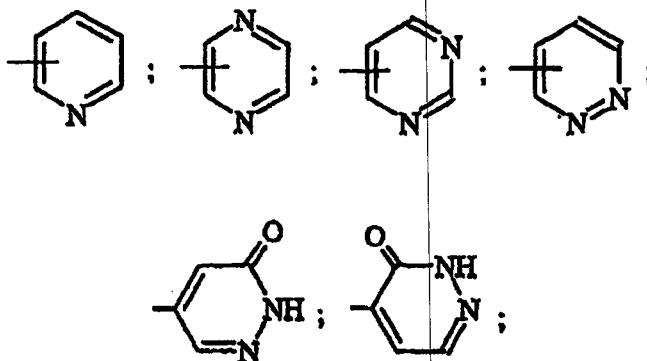
55

- n is 1 or 2;
- p is 1 or 2;
- R₁ represents a halogen atom; a trifluoromethyl radical; a (C₁-C₄) alkyl; a (C₁-C₄) alkoxy; a trifluoromethoxy radical;
- R₂ represents a hydrogen atom or a halogen atom;
- R₃ represents a hydrogen atom; a group -OR₅; a group -CH₂OR₅; a group -NR₆R₇; a group -NR₈COR₉; a group -NR₈CONR₁₀R₁₁; a group -CH₂NR₁₂R₁₃; a group -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅; a (C₁-C₄) alkoxycarbonyl; a

group $-\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$;

- or else R_3 constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring;

- R_4 represents an aromatic group selected from:



- the said aromatic groups being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected independently from a halogen atom; a (C_1-C_4) alkyl; a (C_1-C_4) alkoxy; a trifluoromethyl radical;

- R_5 represents a hydrogen atom; a (C_1-C_4) alkyl; a (C_1-C_4) alkylcarbonyl;

- R_6 and R_7 represent each independently a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl;

- R_8 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl;

- R_9 represents a (C_1-C_4) alkyl or a group

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_6\text{R}_7$;

- m is 1, 2 or 3;

- R_{10} and R_{11} represent each independently a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl;

- R_{12} and R_{13} represent each independently a hydrogen atom or a (C_1-C_5) alkyl;

R_{13} may also represent a group $-(\text{CH}_2)_q-\text{OH}$ or a group $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}-\text{CH}_3$;

- or else R_{12} and R_{13} , together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocycle selected from aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine and morpholine;

- q is 2 or 3;

- R_{14} and R_{15} represent each independently a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl;

- R_{16} and R_{17} represent each independently a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl;

R_{17} may also represent a group $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_6\text{R}_7$;

- or else R_{16} and R_{17} , together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocycle selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine and piperazine which is unsubstituted or substituted in position 4 by a (C_1-C_4) alkyl ;

In the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate or solvate.

2. Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:

- R_1 is in position 2, 3 or 4 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical, a chlorine atom, a methyl, a methoxy or a trifluoromethoxy radical and R_2 represents a hydrogen atom; or else R_1 is in position 3 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical and R_2 is in position 4 of the phenyl and represents a chlorine atom;

In the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or solvate.

3. Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:

- R_3 represents a hydrogen atom, a hydroxy, a methoxy, an (acetyloxy)methyl, a hydroxymethyl, a dimethylamino, an acetylamino, an aminomethyl, a (methylamino)methyl, a (dimethylamino)methyl, a (diethylamino)methyl, an (isopropylamino)methyl, an (N-methylisopropylamino)methyl, an (isobutylamino)methyl; an (N-methyl-

isobutylamino)methyl, an (isopentylamino)methyl, an (N-methylisopentylamino)methyl, an aminocarbonyl or an azetidin-1-ylcarbonyl; or else R_3 constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring;

5 in the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or solvate.

4. Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:

10 - R_4 represents a 2-pyridinyl, a 6-methyl-2-pyridinyl, a 3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl, a 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl, a 3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl, a 3-pyridinyl, a 4-pyridinyl, a 3,5-dichloro-4-pyridinyl, a 2-pyrazinyl, a 5-chloro-2-pyrazinyl, a 6-chloro-2-pyrazinyl, a 2-pyrimidinyl, a 4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl, a 6-chloro-2-pyrimidinyl, a 4-pyrimidinyl, a 6-chloro-4-pyrimidinyl, a 5-pyrimidinyl, a 3-pyridazinyl, a 6-chloro-3-pyridazinyl, a 4-pyridazinyl, a 3(2H)-pyridazinone-5-yl or a 3(2H)-pyridazinone-4-yl;

15 in the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or solvate.

5. Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:

20 - n is 1 or 2;
- p is 1 or 2;
- R_1 is in position 2, 3 or 4 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical, a chlorine atom, a methyl, a methoxy or a trifluoromethoxy radical and R_2 represents a hydrogen atom; or else R_1 is in position 3 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical and R_2 is in position 4 of the phenyl and represents a chlorine atom;
25 - R_3 represents a hydrogen atom, a hydroxy, a methoxy, an (acetyloxy)methyl, a hydroxymethyl, a dimethylamino, an acetilamino, an aminomethyl, a (methylamino)methyl, a (dimethylamino)methyl, a (diethylamino)methyl, an (isopropylamino)methyl, an (N-methylisopropylamino)methyl, an (isobutylamino)methyl; an (N-methylisobutylamino)methyl, an (isopentylamino)methyl, an (N-methylisopentylamino)methyl, an aminocarbonyl or an azetidin-1-ylcarbonyl; or else R_3 constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring;
30 - R_4 represents a 2-pyridinyl, a 6-methyl-2-pyridinyl, a 3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl, a 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl, a 3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl, a 3-pyridinyl, a 4-pyridinyl, a 3,5-dichloro-4-pyridinyl, a 2-pyrazinyl, a 5-chloro-2-pyrazinyl, a 6-chloro-2-pyrazinyl, a 2-pyrimidinyl, a 4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl, a 6-chloro-2-pyrimidinyl, a 4-pyrimidinyl, a 6-chloro-4-pyrimidinyl, a 5-pyrimidinyl, a 3-pyridazinyl, a 6-chloro-3-pyridazinyl, a 4-pyridazinyl, a 3(2H)-pyridazinone-5-yl or a 3(2H)-pyridazinone-4-yl; in the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or solvate.

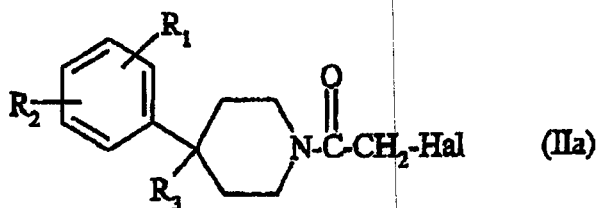
6. Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:

40 - n is 1;
- p is 1;
- R_1 is in position 2, 3 or 4 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical, a chlorine atom, a methoxy or a trifluoromethoxy radical and R_2 represents a hydrogen atom; or else R_1 is in position 3 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical and R_2 is in position 4 of the phenyl and represents a chlorine atom;
45 - R_3 represents a hydroxy, a dimethylamino, an aminomethyl, a (methylamino)methyl, a (dimethylamino)methyl, a (diethylamino)methyl, an (isopropylamino)methyl, an (isobutylamino)methyl; an (isopentylamino)methyl, an (N-methylisopentylamino)methyl or an aminocarbonyl; or else R_3 constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring;
50 - R_4 represents a 2-pyrazinyl, a 4-pyrimidinyl, a 3(2H)-pyridazinone-5-yl or a 5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl;

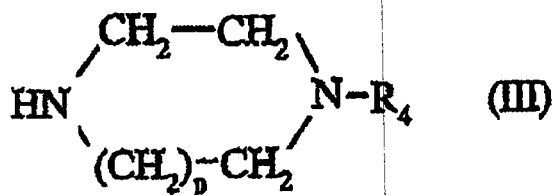
in the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or solvate.

55 7. Process for preparing compounds of formula (I) according to Claim 1 in which n = 1, characterized in that:

a1) a compound of formula



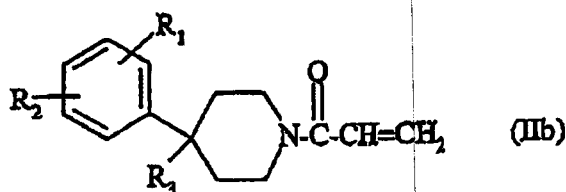
In which R_1 , R_2 and R_3 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 and Hal represents a halogen atom, preferably chlorine or bromine, with the proviso that when R_3 contains a hydroxyl or amine function these functions may be protected, is reacted with a compound of formula



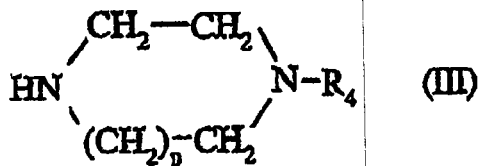
In which p and R_4 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 ;
b1) and, after deprotection of the hydroxyl or amine functions present in R_3 where appropriate, the compound of formula (I) is obtained.

8. Process for preparing compounds of formula (I) according to Claim 1 in which $n = 2$, characterized in that:

a2) a compound of formula



In which R_1 , R_2 and R_3 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, with the proviso that when R_3 contains a hydroxyl or amine function these functions may be protected, is reacted with a compound of formula

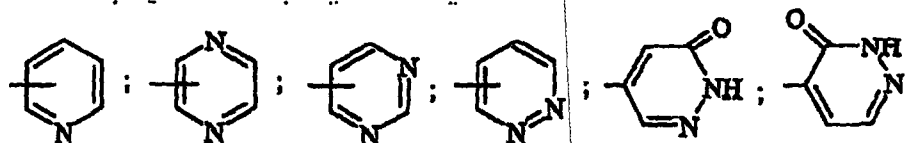


In which p and R_4 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 ;
b2) and, after deprotection of the hydroxyl or amine functions present in R_3 where appropriate, the compound of formula (I) is obtained.

9. Process for preparing compounds of formula (I) according to Claim 1 in which R_3 represents a group $\text{---CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$

EP 1 513 835 B1

- R₂ represents a hydrogen atom or a halogen atom;
- R₄ represents an aromatic group selected from:

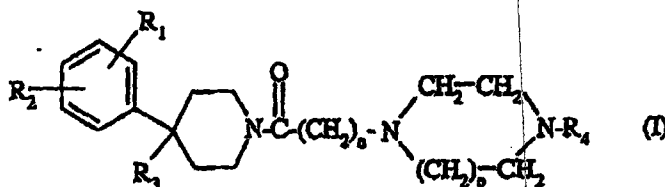


the said aromatic groups being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected independently from a halogen atom, a (C₁-C₄) alkyl, a (C₁-C₄) alkoxy and a trifluoromethoxy radical; in the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or solvate.

11. Medicament, characterized in that it comprises a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 6, or an addition salt of this compound with a pharmaceutically acceptable acid, or else a hydrate or a solvate of the compound of formula (I).
12. Pharmaceutical composition, characterized in that it comprises a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate or a solvate of this compound, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
13. Use of a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 6 for the preparation of a medicament intended for the prevention or treatment of central or peripheral neurodegenerative diseases; amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis; cardiovascular conditions; peripheral neuropathies; damage to the optic nerve and to the retina; spinal cord trauma and cranial trauma; atherosclerosis; stenoses; cicatrization; alopecia; cancers; tumours; metastases; leukaemias; chronic neuropathic and inflammatory pain; autoimmune diseases; bone fractures; bone diseases.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

- n gleich 1 oder 2 ist;
- p gleich 1 oder 2 ist;
- R₁ für ein Halogenatom, einen Trifluormethylrest; C₁-C₄-Alkyl; C₁-C₄-Alkoxy oder einen Trifluormethoxyrest steht;
- R₂ für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom steht;
- R₃ für ein Wasserstoffatom, eine Gruppe -OR₅; eine Gruppe -CH₂OR₅; eine Gruppe -NR₆R₇; eine Gruppe -NR₆COR₈; eine Gruppe -NR₆CONR₁₀R₁₁; eine Gruppe -CH₂NR₁₂R₁₃; eine Gruppe -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅; C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder eine Gruppe -CONR₁₆R₁₇ steht;
- oder auch R₃ eine Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom, an das es gebunden ist, und dem dem Piperidinring benachbarten Kohlenstoffatom bildet;
- R₄ für eine unter: