

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4 No. 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

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

SECRETARIA Y DEPENDENCIA

Radicación : 05097359 00000002 Folios: 23
Fecha (PPT): 2005-01-23 17:17:32
Trámite : 611 PCT-PATENT 379 FASE PACT 144 REPUESTA
Referencia: 05097359 00000002

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.097.869
Asunto : Solicitud de patente para: MÉTODO PARA
PREPARAR SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDOS DE
COMPUESTOS POLIACIDOS BÁSICOS
Solicitante : KOWA CO., LTD.
Fecha solicitud : 27 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio N° 11095, notificado por fijación en lista de 25 de noviembre de 2005.

2. Mediante el Oficio N° 11095 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. Traducción de los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional: Acompaño con este escrito una copia del Reporte de Examen Preliminar Internacional y sus anexos, junto con la correspondiente traducción al español.

Solicito a ese Despacho tener en cuenta que aún cuando se están presentando 8 páginas de anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional, éstas corresponden a las mismas 6 páginas que se indican en la primera página del mencionado Reporte. Esta diferencia en cuanto al número de páginas de los anexos, se debe a que se presenta la

196
149

traducción al inglés del original del Reporte de Examen Preliminar Internacional, el cual se encontraba en idioma japonés.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de patente de invención, atentamente solicito que se continúe con su tramitación.

Bogotá, 23 ENE. 2006
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14890-841-001-9
JGG/JGG/ID-000007/WPC14890

28A
198

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KW0136	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/JP2004/002375	International filing date 27 February 2004	Priority Date 28 February 2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int. Cl.⁷ C07D401/12, A61K31/496, A61P1/00, 3/06, 9/00, 9/10, 13/12, 35/00, 43/00, C07D413/12, 417/12			
Applicant KOWA CO., LTD.			

1.	This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
3.	This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 6 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
4.	This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. VI Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 October 2004	Date of completion of this report 06 June 2005		
Name and mailing address of the IPEA/JP JAPAN PATENT OFFICE 3-4-3, KASUMIGASEKI, CHIYODA-KU, TOKYO JAPAN Postal Code 100-8915	Patent Office Examiner (Authorized Officer) Hidenori ARAKI Telephone No. (03) 3581-1101 ext. 3452	4C	9736

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No

PCT/JP2004/002375

199 200

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____ which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☐ The international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages 1-35, as originally filed/furnished
- pages* _____, received by this Authority on _____
- pages* _____, received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* 4-7, 9-15, received by this Authority on 05.10.2004
- pages* 8, received by this Authority on 02.02.2005
- ☒ the drawings:
- pages 1/24-24/24, as originally filed/furnished
- pages* _____, received by this Authority on _____
- pages* _____, received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing/or any related table(s)- see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. 1-3
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing(specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been consisted to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing(specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

703
200

Box No. III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos.: 12, 13, 15

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claim Nos. 12, 13, 15

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ see Supplemental Box for further details.

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims <u>4-11, 14</u>	YES
	Claims _____	NO
Inventive step (IS)	Claims _____	YES
	Claims <u>4-11, 14</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims <u>4-11, 14</u>	YES
	Claims _____	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

This opinion was provided in view of the following documents cited by the International Search Report.

D1: EP 987254 A1 (Kowa Co., Ltd.)

D2: Morrison Boyd Organic Chemistry, 6th Edition, Tokyo Kagaku Dojin, 1995 (2nd issue), ISBN 4-8079-0403-5, pp. 1340-1366, translated by NAKANISHI, Koji et al.

◆ Claims 1-11 and 14

D1 discloses a compound having a chemical formula equivalent to that of the piperazine derivative described in Claim 4 of the present application, as well as its salt and a method for producing the same. The inventions described in Claims 1-11 and 14 of the present application are different from those described in D1, in that the former is aimed at producing a salt by using an acid salt of pyridine. However, as in the description of D2, it is a well-known fact that an acid salt of pyridine becomes a free pyridine in the presence of a certain base that must be stronger than pyridine, and an acid salt of the strong base is yielded as a result. Therefore, no specifically ingenious idea is required for one skilled in the art to use an acid salt of pyridine, specifically hydrochloride, to obtain the salt of piperazine derivative described in D1.

In this respect, the applicant submitted a written opinion on October 05, 2004. In this opinion, the applicant argues that no one skilled in the art can readily predict the present invention, according to several reasons reportedly based on an investigation made for the cases where acid salts of various bases were used to obtain the piperazine derivative represented by formula (1). The reasons are pointed out as follows: the molar number of acid adduct in the piperazine derivative became controllable only when an acid salt of pyridine was used; a position related to the linkage between base and acid was identified; and a homogeneous monohydrochloride or dihydrochloride was obtained. As another reason, it is pointed out as follows: it is possible to consider that a basic exchange occurs in the case of the combination between a simple monobasic compound and an acid salt of pyridine, but it is quite unpredictable what kind of basic exchange reaction actually takes place between an acid salt of pyridine and a compound in which four basic nitrogens are complicatedly contained.

In respect of the former reasons, however, the present specification fails to make it clear that its reaction was able to perform only when an acid salt of pyridine was used in the reaction, in accordance with such a way as described in the former reasons. Thus the applicant's argument is not persuasive. In respect of another reason, it cannot rule out the possibility that a basic exchange reaction occurs even in combination with a compound having plural basic nitrogens. Further, the positions involved in such a reaction are limited. Therefore, it does not seem to be so difficult for one skilled in the art to confirm the feasibility of such a reaction.

Thus no inventive step is found in Claims 1-11 and 14 of the present application, in view of D1 and D2.

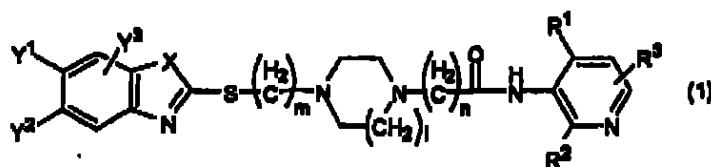
CLAIMS

1. (deleted)

2. (deleted)

3. (deleted)

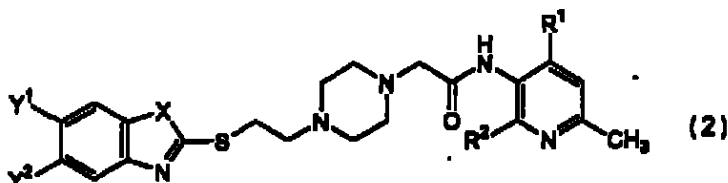
4. (amended): A method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative represented by the following formula (1) or a water adduct of said acid addition salt, which is characterized by reacting the piperazine derivative with an acid salt of pyridine :



wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y¹, Y² and Y³ each independently represent a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl or lower haloalkyl group, R¹, R² and R³ each independently represent a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl, lower haloalkyl, lower alkylthio, lower haloalkoxy or lower alkoxyalkoxy group, l denotes an integer of from 1 to 2, m denotes an integer of from 2 to 4, and n denotes an integer of from 1 to 3.

5. (amended): The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative described in claim 4, wherein said piperazine derivative is represented by the following

formula (2):



wherein X represents -NH-, an oxygen atom or a sulfur atom, Y¹ and Y² each independently represent a hydrogen or halogen atom or a trifluoromethyl group, R¹ and R² each independently represent a methyl, trifluoromethyl, methylthio, trifluoroethoxy or methoxyethoxy group.

6. The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6

-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, or 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide.

7. (amended): The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide or 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide.

8. (amended): The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in any one of claims 4-7, wherein the acid in said acid salt of pyridine is selected from the group consisting of hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, sulfurous acid, nitrous acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, acetic acid, butyric acid, stearic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, mandelic acid,

salicylic acid, pamoic acid, pantothenic acid, gluconic acid, ethanedisulfonic acid, benzenesulfonic acid, paratoluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, glutamic acid, aspartic acid, trifluoroacetic acid, and tannic acid.

9(amended). The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative described in any one of claims 4-8, wherein said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

10(amended). The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide, 2-[4-[2-

(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]

-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide, or 2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; and said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

11(amended). The method for preparing an acid addition salt of a piperazine derivative or a water adduct of said acid addition salt described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide or 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; and said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride.

12(amended). The method described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride; and said acid addition salt of a piperazine derivative is 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

207

13(added). The method described in claim 4, wherein said piperazine derivative is

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide; said acid salt of pyridine is a pyridine hydrochloride; and said acid addition salt of a piperazine derivative is 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

14(added). 2-[4-[2-(Benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6

708

241

-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide

dihydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, or

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

15(added). 2-[4-[2-(Benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide dihydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(benzothiazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,6-dimethyl-4-trifluoromethyl-3-pyridyl]acetamide

209

212

dihydrochloride or a water adduct thereof,

2-[4-[2-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]

acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof, or

2-[4-[2-(benzoxazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6-methyl-3-pyridyl]
]acetamide monohydrochloride or a water adduct thereof.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT

210

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación sobre Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante KW0138	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver Formato PCT/IPEA418)	
Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/002375	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 27 Febrero 2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 Febrero 2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC CL. INT. 7 C07D401/12, A61K31/498, A61P1/00, 3/06, 9/00, 9/10, 13/12, 35/00, 43/00, C07D413/12, 417/12		
Solicitante KOWA CO., LTD.		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.	
2.	Este INFORME consta de una total de 4 hojas, incluyendo la portada	
3.	Este informe también contiene ANEXOS que comprenden:	
a.	☒	(enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) en total 6 hojas; las cuales se relacionan con
	☒	Hojas con la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, que han sido modificados y que son la base de este informe, y/o hojas que contienen rectificaciones aceptadas por la Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas)
	☐	Hojas que reemplazan hojas anteriores, las cuales contienen sin embargo modificaciones de acuerdo con las razones del campo No. 1, punto 4 y campo adicional según la interpretación de la administración, que se salen del contenido de divulgación de la solicitud internacional en la versión originalmente presentada.
b.	☐	(enviados a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indique el tipo y número de medio(s) de registro electrónico(s)) _____, que contienen un listado y/o tablas de secuencia relativos al mismo, únicamente en formato legible por computador, según se indica en la Casilla Complementaria relativa a Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).
4.	Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:	
I	☒	Fundamentos del Informe
II	☐	Prioridad
III	☒	No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
IV	☐	Carencia de unidad de la invención
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos de la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 5 de octubre de 2004	Fecha de terminación de este reporte 6 de junio de 2005
Nombre y dirección de correo de la IPEA/JIP JAPAN PATENT OFFICE 3-4-3, KASUMIGASEKI, CHIYODA-KU, TOKIO JAPON Código Postal 100-8915	Funcionario Autorizado Hidenori ARAKI Teléfono No. 4C 9736

Formato PCT/IPEA/408 (portada) (enero 2004)

Casilla No. 1 Base del Informe

1. Respecto al idioma el informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentado, a menos que se indique lo contrario en este punto.

☐ El informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma _____, el cual se trata del idioma de una traducción presentada para el siguiente propósito:

- ☐ búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1b)).
☐ publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (bajo Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte está basado en (Se hace referencia en este informe a las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según el Artículo 14 como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe):

☐ La solicitud internacional como fue originalmente presentada

☒ La descripción:

páginas 1-35, en la versión originalmente presentada.
páginas* _____ recibidas por esta Administración el _____
páginas* _____ recibidas por esta Administración el _____

☒ Las reivindicaciones:

páginas _____, en la versión originalmente presentada.
páginas* _____, como fueron modificadas (junto con cualquier declaración) bajo el Artículo 19
páginas* 4-7, 8-15, recibidas por esta Administración el 05.10.2004
páginas* 8, recibidas por esta Administración el 09.02.2005

☒ Los dibujos:

páginas 1/24 - 24/24, en la versión originalmente presentada.
páginas* _____ recibidas por esta Administración el _____
páginas* _____ recibidas por esta Administración el _____

☐ un listado de secuencia y/o tablas correspondientes adicionales – ver campo adicional con relación al listado de secuencia.

3. ☒ Con base en las modificaciones se suprimieron los siguientes documentos:

☐ Descripción, páginas _____
☒ Reivindicaciones, números 1-3
☐ Dibujos; Hoja/aparte _____
☐ Listado de Secuencia (Datos específicos) _____
☐ Tablas correspondientes al listado de secuencias adicionales (Datos específicos) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en el Campo Suplementario (Regla 70.2(c)).

☐ Descripción, páginas _____
☐ Reivindicaciones, números _____
☐ Dibujos; Hoja/aparte _____
☐ Listado de Secuencia (Datos específicos) _____
☐ Tablas correspondientes al listado de secuencias adicionales (Datos específicos) _____

* Si el punto 4 aplica, cualquier hoja de reemplazo deberá ser referida con la indicación "Reemplazo".
Formato PCT/IPEA408 (Recuadro I) (julio 1995)

III. No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las cuestiones relativas a si la invención reivindicada parece ser novedosa, tener nivel inventivo (no ser obvia) o tener aplicación industrial no han sido analizadas en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional
☒ reivindicaciones nos. 12, 13, 15

debido a que:

- ☐ la mencionada solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones nos. _____ guardan relación con el siguiente objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*Indicar elementos particulares a continuación*) o las mencionadas reivindicaciones nos. _____ son tan confusas que no se pudo establecer ningún concepto significativo (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones nos. _____ están soportadas tan inadecuadamente por la descripción que no se pudo establecer ningún concepto significativo.
- ☒ no se ha establecido ningún informe internacional de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones nos. 12, 13, 15

- el formato escrito ☐ no ha sido presentado
☐ no cumple con la norma
- el formato legible por computador ☐ no ha sido presentado
☐ no cumple con la norma

- ☐ las tablas relativas al listado de secuencia de nucleótido y/o amino ácido, si solo están en formato legible por computador, no cumplen con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C -bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver Casilla Complementaria para Información adicional.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.**1. Declaración**

Novedad (N)	Reivindicaciones	4-11, 14	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	4-11, 14	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	4-11, 14	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Este concepto fue preparado en consideración de los siguientes documentos citados por el Informe de Búsqueda Internacional.

D1: EP 987254 A1 (Kowa Co., Ltd.)

D2: Morrison Boyd Organic Chemistry (Química Orgánica de Morrison Boyd) 6ta Edición, Tokio hagaku Dojin, 1995 (2do ejemplar) ISBN 4-8079-0403-5, pp. 1340-1368, traducido por NAKANISHI, Koji, et al.

Reivindicaciones 1 a 11 y 14

D1 divulga un compuesto que tiene una fórmula química equivalente a la del derivado de piperazina descrito en la Reivindicación 4 de la presente solicitud, así como su sal y un método para producir la misma. Las invenciones descritas en las Reivindicaciones 1 a 11 y 14 de la presente solicitud difieren de las descritas en D1 en que la primera está destinada a producir una sal usando una sal ácida de piridina. Sin embargo, como en la descripción de D2, es un hecho reconocido que una sal ácida de piridina se vuelve una piridina libre en la presencia de una cierta base que debe ser más fuerte que la piridina y se obtiene una sal ácida de la base fuerte como resultado. Por consiguiente, no se requiere ninguna idea específicamente ingeniosa para que alguien versado en el arte use una sal ácida de piridina, específicamente clorhidrato, para obtener la sal de derivado de piperazina descrita en D1.

En este sentido, el solicitante presentó el 5 de octubre de 2004 un concepto escrito. En este concepto, el solicitante argumenta que nadie versado en el arte puede fácilmente predecir la presente invención según varias razones basadas, según se informa, en una investigación hecha para los casos en donde las sales ácidas de varias bases fueron usadas para obtener el derivado de piperazina representado por la fórmula (1). Las razones se indican de la siguiente manera: el número molar de ácido adicto en el derivado de piperazina se hizo controlable únicamente cuando se usó una sal ácida de piridina; se identificó una posición relativa al vínculo entre base y ácido; y se obtuvo un monoclhidrato o diclorhidrato homogéneo. Como otra razón se indica lo siguiente: es posible considerar que un intercambio básico ocurre en el caso de la combinación entre un compuesto monobásico simple y una sal ácida de piridina pero es bastante impredecible que clase de reacción de intercambio básico realmente ocurre entre una sal ácida de piridina y un compuesto con en el cual cuatro nitrógenos básicos están complejamente contenidos.

En relación con las primeras razones, la presente especificación no logra sin embargo aclarar que su reacción se pudo realizar únicamente cuando una sal ácida de piridina fue empleada en la reacción, en concordancia con una forma tal como fue descrita en las anteriores razones. Por consiguiente, el argumento del solicitante no es persuasivo. Con respecto a la otra razón, no se puede descartar la posibilidad de que una reacción de intercambio básica ocurra aún en combinación con un compuesto que tiene una pluralidad de nitrógenos básicos. Adicionalmente, las posiciones involucradas en dicha reacción son limitadas. Por consiguiente no parece ser tan difícil para alguien versado en el arte confirmar la viabilidad de dicha reacción.

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2004/002375

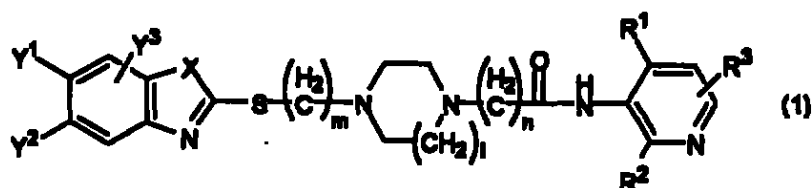
Por lo tanto no se encuentra nivel inventivo en las Reivindicaciones 1 a 11 y 14 de la presente invención en consideración de D1 y D2.

214

218
25

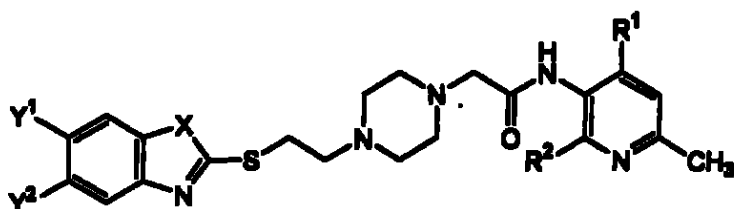
REIVINDICACIONES

1. (eliminada)
2. (eliminada)
3. (eliminada)
4. (enmendada): El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (1) o un aducto de agua de la sal de adición de ácido mencionada, la cual es caracterizada por la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina:



Donde X representa - NH -, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y^1 , Y^2 y Y^3 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil mas bajo o haloalkil mas bajo, R^1 , R^2 y R^3 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil mas bajo, haloalkil mas bajo, alkiltio mas bajo, haloalkoxi mas bajo alkoxialkoxi mas bajo, l denota un integro desde 1 a 2, m denota un integro desde 2 a 4, y n denota un integro desde 1 a 3.

5. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de piperazina mencionado esta representado por la siguiente fórmula (2)



(2)

Donde X representa - NH- , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y¹ y Y² cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R¹ y R² cada uno representa independientemente un grupo metil , trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi.

6. (enmendada) El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o de un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrita en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-trifluorometil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, y
 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida.

7. (enmendada). El método para preparar una sal de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada

217 928

sal de adición de agua descrita en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida.

8. (enmendada): El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrito en cualquiera de las reivindicaciones 4 - 7, donde el ácido en la sal ácida de piridina mencionada es seleccionado de un grupo consistente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico; ácido acético, ácido butírico, ácido esteárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico; ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácido etanodisulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido trifluoroacético y ácido tánico.
9. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina descrito en cualquiera de las reivindicaciones 4 - 8, donde la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.
10. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrita en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es
 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

221
218

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,
 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoaxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, o
 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

11. (enmendada). El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o
 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

12. (enmendada). El método descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida;
 la sal de ácido de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina; y la sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina es
 monoclóridrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.

219

13. (adicionada) El método descrito en la reivindicación 4, donde el derivado de piperazina mencionado es 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida; la sal de adición de ácido mencionada de un derivado de piperazina es monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.
14. (adicionada) Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.
Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.
Diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.
Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.
Diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.
Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, o monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.
15. (adicionada) Cristal Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

227
220

Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobenzimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Cristal diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Cristal diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, o

Cristal monoclorhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

221

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 224

2020
Bogotá D.C.,

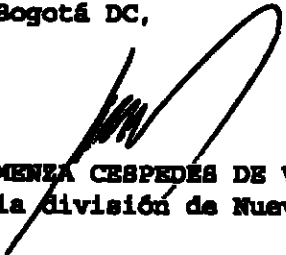
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
KOWA CO LTD

REFERENCIA	Radicación No.	05 97869
	Solicitud internacional	JP2004/002375
	Fecha inicio fase nacional	28/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2197
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

20 DIC. 2005

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa10