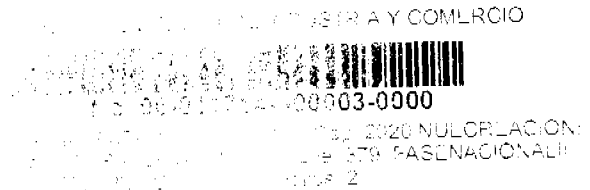


279
A

Señora Jefe
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.



Re.: Expediente No. 06 11.714
Fase Nacional Solicitud de Patente PCT
a nombre de
EURO-CELTIQUE S.A.
Código 011 - 379 - 538

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, con la publicación del extracto de la misma en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 578 de 31 de Julio de 2007, por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarle se sirva proceder a efectuar el **EXAMEN DE PATENTABILIDAD** de la solicitud aquí contenida.

Para el efecto, acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa respectiva, Recibo No. **98,008**

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. # 2.978 del C.S.J.

280
C

RECEIBO DE PAGO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 90,000
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vlr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	69420891	03/12/2007	1,100,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTO CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-11714

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **578** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **26 DE OCTUBRE DE 2007**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 295/18, 295/20, A61K 31/445		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/28140
			(43) Date de publication internationale: 7 août 1997 (07.08.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00195		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 31 janvier 1997 (31.01.97)			
(30) Données relatives à la priorité: 96/01275 2 février 1996 (02.02.96) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). JORAND-LEBRUN, Catherine [FR/FR]; 10, place de l'Albinque, F-81100 Castres (FR). PAUWELS, Peter [BE/FR]; Le Moulin-d'en-Gras, F-81400 Lautrec (FR). MORET, Chantal [FR/FR]; Les Grèzes, La Verdarié, F-81100 Castres (FR). MARIEN, Marc [FR/FR]; 7, rue Emmanuel-de-Martonne, F-81100 Castres (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Régimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
(54) Title: NOVEL PIPERIDINES DERIVED FROM 1-/(PIPERAZIN-1-YL)ARYL(OXY/AMINO)CARBONYL/-4-ARYL-PIPERIDINE AS SELECTIVE 5-HT _{1Dβ} RECEPTOR ANTAGONISTS			
(54) Titre: NOUVELLES PIPERIDINES DERIVEES DE LA 1-/(PIPERAZIN-1-YL-)ARYL(OXY/AMINO)CARBONYL/-4-ARYL-PIPERIDINE COMME ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS 5-HT-1D.BETA			
(57) Abstract			
Compounds of formula (I), wherein Ar₁ is an aromatic residue such as optionally substituted phenyl, naphthyl or pyridyl, or an optionally substituted heterocyclic ring, A-B is CH-CH₂ or C=CH, X is O, NH, CH₂O or CH₂-NH, and Ar₂ is an aromatic radical such as phenyl or naphthyl to which X and the piperazine are attached on different carbons, and which itself is optionally substituted by a straight or branched C₁₋₆ alkyl radical, alkoxy (OR₄) or halogen.			
(I)			
(57) Abrégé			
La présente invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle: Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphthyle, un pyridyle pouvant être diversement substitués, ou un hétérocycle pouvant éventuellement être diversement substitué; A-B représente CH-CH₂ ou C=CH; X représente O, NH, CH₂O ou CH₂-NH. Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle auquel X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et pouvant être lui-même diversement substitué par un radical alkyle ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy (OR₄), ou un halogène.			

283

NOUVELLES PIPERIDINES DERIVEES DE LA 1-/(PIPERAZIN-1-YL-)ARYL(OXY/AMINO)
CARBONYL/-4-ARYL-PIPERIDINE COMME ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS
5-HT-1D.BETA

- 5 La présente invention se rapporte à de nouvelles pipéridines dérivées d'aryl pipérazine, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.
- 10 La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un neuromodulateur du système nerveux central impliquée dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au niveau des systèmes cardio-vasculaires et gastro-intestinaux. Au niveau central, la
- 15 sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes nociceptives périphériques
- 20 (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150, 3-15, 1994).

La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité, attaques de panique, désordres

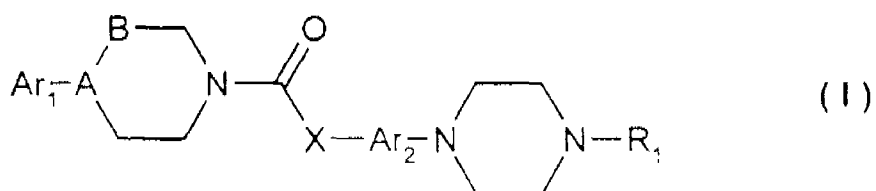
25 compulsifs obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la migraine ou encore les céphalées diverses (R. Glennon,

30 Neurosci. Biobehavioral Reviews, 14, 35, 1990).

284

ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs de la sérotonine et en ce qui concerne leur activité antagoniste en particulier au niveau des récepteurs
5 connus sous le nom 5-HT_{1Dβ}.

La présente invention concerne des dérivés de formule générale (I)



10 dans laquelle :

Ar₁ représente un résidu aromatique tel qu'un phényle, un naphthyle, un pyridyle pouvant être diversement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un résidu alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6
15 atomes de carbone, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthyle, phényle, benzyle, cycloalkyle, hydroxyle (OH), thiol (SH), éther (OR'₂), thioéther (SR'₂), ester (OCOR'₂), carbamate (OCONHR'₂), carbonate (OCO₂R'₂), carbonyle (COR'₂, COOR'₂, CONHR'₂), halogène (fluor, chlore, brome ou iode), amine (NR'₂R'₃),
20 nitro (NO₂), nitrile (CN), aminocarbonyle (NHCOR'₂, NHCO₂R'₂, NHCONR'₂R'₃), aminosulfonyl (NH₂SO₂R'₂, N(SO₂R'₂)₂, NH₂SO₂OR'₂, NH₂SO₂NR'₂R'₃), sulfonyl (SO₂R'₂, SO₂NR'₂R'₃) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être diversement substitué tel qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes tels que l'oxygène,
25 l'azote ou le soufre ou deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le résidu aromatique auquel ils sont attachés.

A-B représente CH-CH₂ ou C=CH,

X représente O, NH, CH₂O ou CH₂-NH.

Ar₂ représente un radical aromatique tel qu'un phényle ou un naphthyle
5 auquel X et la pipérazine sont attachés sur des carbones différents et
pouvant être lui-même diversement substitué par un radical alkyle
ramifié ou linéaire comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un alcoxy
(OR₄), ou un halogène (chlore, fluor, iode ou brome).

10 R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents représentent un hydrogène,
une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de
carbone,

R'₂ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à
6 atomes de carbone,

15

et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement
acceptables pour l'usage thérapeutique.

Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale
20 (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange
sous forme racémique.

Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule
générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques
ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates,
25 phosphates, benzoates, acétates, naphthoates, p-toluènesulfonates,
méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates,
maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates,
glutaconates.

30 L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente
invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
GERMAN CASTILLO GRAU

ASUNTO	Radicación	06-11714
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/US2004/023912	

Fecha de Presentación Internal. Julio 23 de 2004.

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 13 a 225 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 226 a 234 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Prioridad: Julio 24 de 2003; US; 60/489,515.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: COMPUESTOS PIPERIDINOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de nuevas drogas útiles para tratar o prevenir el dolor, ansiedad entre otras (folios 22-23 pgs 10-11).

Solución: Compuestos de formulas (I), (II) y (III), según capítulo reivindicatorio.

IPC: C07D401/04, 417/14, CK31/4545, A61P29/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, tiene errores en los significados de R8 y R9 acorde con el documento WO2005 009987. Este error afecta las reivindicaciones dependientes de la 1.

La reivindicación 1, y sus dependientes reclaman un compuesto de fórmula (I), (II) y (III) incluyendo sus sales con las variables y radicales, Ar1, Ar2, Ar3, R1, R1 hasta R14, m, n, p, q ; no obstante se encuentra que existe falta de definición en el alcance de la materia reclamada, de acuerdo a los ejemplos que soportan los compuestos en la descripción. Por lo cual se hacen las siguientes observaciones:

Solo existe sustento, acorde a los ejemplos en la descripción, para la materia reclamada cuando:



Conforme a lo mencionado antes es necesario, que los sustituyentes de cada variable sean definidos de forma específica y que se haga una generalización razonable de los compuestos reclamados (tomando como sustento los ejemplos, Tablas 1 a 17), que resuelvan el problema planteado, con la actividad biológica que se les atribuye; así mismo, esta falta de definición aplica también para las reivindicaciones dependientes 2-11, 27 y 30.

La reivindicación 19, no tiene sustento en la descripción ya que no existen ejemplos de compuestos en donde Ar1 sea los anillos reclamados en dicha descripción Ar1 solo es piridina, al igual que sus reivindicaciones dependientes 20-27 y 30.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

En la Reivindicación 29, el contenedor no puede caracterizarse por su contenido. Teniendo en cuenta que cada uno de los elementos mencionados pertenecen a diferente campo técnico; dicha reivindicación no cumple con el requisito de unidad de invención.

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

La reivindicación 28, reclama un método para inhibir la función VR1 con una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26. Teniendo en cuenta el presente artículo, la presente reivindicación no es objeto de patente.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria Julio 24 de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

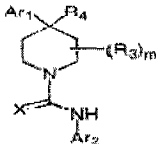
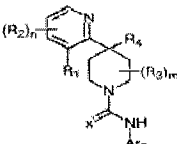
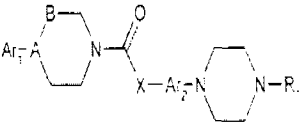
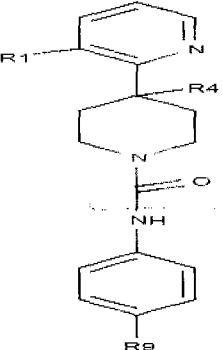
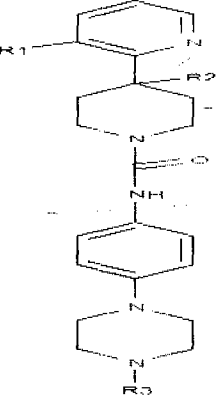
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO9728140	Novel piperidines derived from 1-(piperazin-1-Yl) Aryl (Oxy/Amino) as selective 5-HT1Db receptor Antagonists	Agosto 7 de 1997

(D1 folios 282-285)

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: un compuesto de formula (I).

Solicitud	D1 WO9728140
 formula(I)  modalidad formula(II)	 Ar1=piperidil, sustituido por: halo, NO2,CN,OH,OCH3,A-B= CH-CH2, X=NH. Ar2=Fenilo,R3=H.
 Cuando Ar1 es piridina R1=halo , NO2,CN, OH,OCH3 R4=halo,oh,NO2,alquil,NHCOalquil,COalquil, R9=heterociclo d 3 a5, no sustituido H	 Piridil sustituida por: R1=halo,NO2,CN,OH,OCH3 R2=halo,oh,NO2,alquil,NHCOalquil,COalquil,  Piperazina R3=H

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (WO9728140) que da a conocer compuestos derivados de piperidina, como antagonistas selectivos de 5-HT 1Db.

El compuesto objeto de esta solicitud se diferencia de los de D1, en que en el R9

puede estar un heterociclo de 3 a 5 miembros (sin especificar cual). Se observa que en la posición R9 de los ejemplos de la descripción, solo existe, un ciclohexilo y no hay soporte de un compuesto con un heterociclo en esta posición.

No se evidencia un efecto técnico logrado porque en el sustituyente R9 de la solicitud, exista un heterociclo de 3 a 5 miembros.

El Problema Técnico objetivo era “cómo obtener otros compuestos piperidinos alternativos a los ya divulgados en D1.”

Los ensayos de actividad presentados, sobre receptores como mGluR5, mGluR1, VR1, no dan evidencia de que los compuestos reclamados no sean también activos sobre los receptores 5-HT 1Db, como los ya divulgados de estructura química casi iguales, que sirven para tratar estados como la ansiedad, dolor, y ciertos desórdenes degenerativos, al igual que los compuestos reclamados.

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de “cómo obtener otros compuestos piperidinos alternativos a los ya divulgados en D1”, incluiría otro heterociclo como el revelado en D1, dentro de las composiciones que ahí enseñadas, logrando de esta forma el compuesto objeto de esta solicitud.

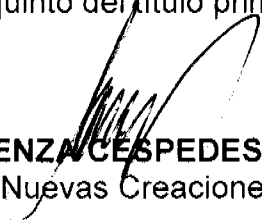
8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9728140	1-11,27 y 30	Nivel Inventivo

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Dirección de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No.2906	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---

01/30/20

[Handwritten signature]

~~282~~

Registros encontrados: 2						
RADICADO ANTERIOR	CARPETA	AÑO	NUEVO RADICADO	CONTROL	CONSECUTIVO	FECHA
06011714-0-0-0	06011714	06	011714	-- ✓	00000	2006-02-07 15:27:26
06011714-0-0-1	06011714	06	011714	-- 15	00001	2006-03-30 11:07:28
" D-20	"	"	A/		00002	2006-05-26-74

1 de 1

