

114
119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-110265-10001 0000

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
BOGOTÁ, D.C.

AS: 102.363

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF.: Expediente No. 06 119.265 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL

Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/EP2005/052732.

a nombre de: **NEUROSERACH A/S.**

Titulada: DERIVADOS NOVEDOSOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDA CON ALQUILO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DEL NEUROTRANSMISOR DE MONOAMINA.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad **NEUROSEARCH A/S**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 07-67,226 por valor de \$404.000.

De la Señora Jefe atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Cra 7 No. 71-21 Torre B, Piso 4

Bogotá, 19 de diciembre de 2007

CHP/MEV/jpg

As. 102 363

2 115 115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 899176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 67,226
FECHA : AGOSTO 21 DE 2007

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CALLE 66-100A - BOGOTA 10000
TEL: 261 1000 - FAX: 261 1000
CORREO ELECTRONICO: seic@seic.gov.co
WWW.SUPERINTENDENCIADEINDUSTRIAYCOMERCIO.GOV.CO

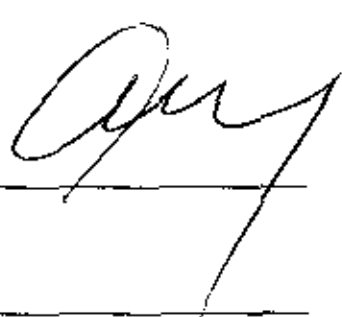
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGADA Y CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51181692	17/08/2007	16,740,000.00

***** CONCEPTOS *****

CANT.	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
		TOTAL :	404,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-119265

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 June 2001 (28.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/46144 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/18,
241/04, A61K 31/496, 31/451, A61P 25/00Susanna [SE/SE]; Fyradalersgatan 54, S-413 19 Göteborg
(SE). WATERS, Nicholas [GB/SE]; Fyradalersgatan 54,
S-413 19 Göteborg (SE). TEDROFF, Joakim [SE/SE];
Skiljevägen 2, S-182 56 Danderyd (SE).

(21) International Application Number: PCT/SE00/02673

(74) Agent: AWAPATENT AB; Box 11394, S-404 28 Göte-
borg (SE).(22) International Filing Date:
22 December 2000 (22.12.2000)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility
model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility
model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK
(utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
9904724-3 22 December 1999 (22.12.1999) SE(71) Applicant (for all designated States except US): A.
CARLSSON RESEARCH AB [SE/SE]; Box 444, S-405
30 Göteborg (SE).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicants (for US only): SVAN, Ingela, Marianne
(legal representative of the deceased inventor) [SE/SE];
Dr Forselius Backe 17, S-413 26 Göteborg (SE). CARL-
BERG, Jenny (legal representative of the deceased
inventor) [SE/SE]; Storsjövägen 40, 1 tr, S-120 59 Årsta
(SE). LILJA, Anders, Kristoffer (legal representative of
the deceased inventor) [SE/SE]; Nordenskiöldsgatan 16,
S-413 09 Göteborg (SE).

Published:

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments.

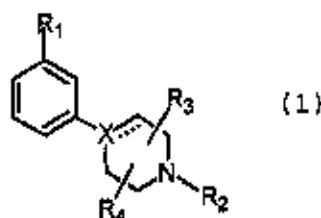
(72) Inventor: ANDERSSON, Bengt (deceased).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SONESSON, Clas
[SE/SE]; Ängslyckan 20, S-427 34 Billdal (SE). WATERS,

(54) Title: NEW MODULATORS OF DOPAMINE NEUROTRANSMISSION



(1)

(57) Abstract: New 3-substituted 4-(phenyl-N-alkyl)-piperazine and 4-(phenyl-N-
alkyl)-piperidine compounds of Formula (1) wherein X is N, CH, or C, however
X may only be C when the compound comprises a double bond at the dotted line;
R₁ is OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂R₅, SO₂R₆, COR₅, CN, NO₂, CONHR₅, CF₃, 3-thio-
phene, 2-thiophene, 3-furane, 2-furane, F, Cl, Br, or I; R₂ is a C₁-C₄ alkyl, an allyl,
CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-tri-
fluorobutyl, or -(CH₂)₆; R₃ and R₄ are independently selected from the group con-
sisting of H and C₁-C₄ alkyls, however both R₃ and R₄ cannot be H at the same time;
R₅ is C₁-C₃ alkyls, CF₃, or N(R₂)₂; R₆ is a C₃-C₆ cycloalkyl, 2-tetrahydrofuran,
or 3-tetrahydrofuran, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof are dis-
closed. Also pharmaceutical compositions comprising the above compounds and methods wherein the above compounds are used
are disclosed.

118

Additionally, the present invention is also considered to include stereoisomers as well as optical isomers, e.g. mixtures of enantiomers as well as individual enantiomers and diastereomers, which arise as a consequence of structural asymmetry in certain compounds of the instant series. Separation of the individual isomers is accomplished by application of various methods which are well known to practitioners in the art.

The invention is further illustrated in the examples below, which in no way are intended to limit the scope of the invention.

Example 1: 3-(cis-3,5-Dimethyl-4-propyl-piperazin-1-yl)-benzonitrile

A mixture of 3-bromo-benzonitrile (0.35g), cis-2,6-dimethyl-1-propyl-piperazine (0.3 g), sodium tert-butoxide (0.28 g) BINAP (25 mg) and $[Pd_2(dba)_3]$ (20 mg) in toluene (6 ml) was heated under argon at 80°C for 24 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of celite and evaporated to dryness. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 :MeOH (45:1 (v/v)). MS m/z (relative intensity, 70 eV) 257 (M+, 38), 242 (52), 228 (bp), 130 (45) 112 (74).

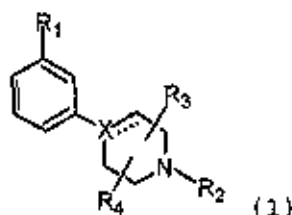
Example 2: cis-2,6-Dimethyl-1-propyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine

The titled compound was prepared in a similar manner as described in Example 1 from 3-iodobenzotrifluoride and cis-2,6-dimethyl-1-propyl-piperazine. The amine was converted into the HCl salt and recrystallized from ethanol/diethylether: m.p. 188°C MS m/z (relative intensity, 70 eV) 300 (M+, 26), 271 (58), 112 (bp), 70 (73), 56 (93).

44
119

CLAIMS

1. A 3-substituted 4-(phenyl-N-alkyl)-piperazine
or 4-(phenyl-N-alkyl)-piperidine compound of Formula 1:
5



wherein:

- X is selected from the group consisting of N, CH, and C,
however X may only be C when the compound comprises a
10 double bond at the dotted line;
R₁ is selected from the group consisting of OSO₂CF₃,
OSO₂CH₃, SOR₅, SO₂R₅, COR₅, CN, NO₂, CONHR₅, CF₃, 3-
thiophene, 2-thiophene, 3-furane, 2-furane, F, Cl, Br,
and I, wherein R₅ is as defined below;
15 R₂ is selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyls,
allyls, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-
trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, and -(CH₂)-R₆,
wherein R₆ is as defined below;
R₃ and R₄ are independently selected from the group con-
20 sisting of H and C₁-C₄ alkyls, however both R₃ and R₄ can-
not be H at the same time;
R₅ is selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyls,
CF₃, and N(R₂)₂, wherein R₂ is as defined above; and
R₆ is selected from the group consisting of C₃-C₆ cyclo-
25 alkyls, 2-tetrahydrofuran, and 3-tetrahydrofuran,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A compound according to claim 1, wherein X is
CH or C.
3. A compound according to claim 1 or claim 2,
30 wherein R₁ is selected from the group consisting of
OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂Me, SO₂CF₃, COCH₃, CN, CF₃, CON(CH₃)₂
and SO₂N(CH₃)₂.

170
170

4. A compound according to any one of the claims 1 - 3, wherein R_3 and R_4 both are CH_3 .

5. A compound according to any one of the claims 1 - 4, wherein R_1 is selected from the group consisting of SO_2CF_3 , SO_2CH_3 , $COCH_3$, CF_3 , and CN , and X is CH .

6. A compound according to any one of the claims 1 - 5, wherein R_2 is selected from the group consisting of n-propyl and ethyl.

7. A pharmaceutical composition comprising a compound or pharmaceutically acceptable salt according to any one of the claims 1 - 6.

8. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of a disorder in the central nervous system.

9. A pharmaceutical composition according to claim 7 or claim 8, for treatment of a dopamine mediated disorder.

10. A pharmaceutical composition according to any one of the claims 7 - 9, for treatment of a condition selected from the group consisting of movement disorders, such as iatrogenic and non-iatrogenic Parkinsonism, dyskinesias and dystonias, tics, tremor, Tourette's disease, stuttering and other speech disorders.

11. A pharmaceutical composition according to any one of the claims 7 - 9, for treatment of a condition selected from the group consisting of iatrogenic and non-iatrogenic psychoses and hallucinoses, including schizophrenia and schizophreniform disorders.

12. A pharmaceutical composition according to any one of the claims 7 - 9, for treatment of a condition selected from the group consisting of mood and anxiety disorders, including manodepressive illness, depression and obsessive-compulsive disease.

13. A pharmaceutical composition according to any one of the claims 7 - 9, for treatment of a condition selected from the group consisting of neurodevelopmental and age-related disorders, including attention-deficit

121 / 121

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
/ **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-119265
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	4004
	Folios	124

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional	PCT/EP2005/052732		
Fecha de Presentación Interna.	2005/06/14		

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

Descripción: Folios: 35 a 64

Reivindicaciones: Folios 65 a 69 como se radicó inicialmente

Prioridad: Fecha: 2004/06/18, 2004/06/22,
País: DK, US
Número: PA 2004 00959, 60/581.363

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Derivados novedosos de piperazina sustituida con alquilo y su uso como inhibidores de la reabsorción del neurotransmisor de monoamina y número de folio: 1

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad sobre la recaptación de neurotransmisores monoamina de la serotonina, dopamina y noradrenalina con perfil farmacológico óptimo

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de piperazina sustituidos por alquilo útiles como inhibidores de la recaptación del neurotransmisor monoamina.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): -

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (*artículo 30 D 486*)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- El solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: **"Isómeros" o "mezclas de isómeros"**. Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos por lo tanto no se aceptan tal como aparecen.
- Se requiere al solicitante delimitar la materia reivindicada en cuanto a los sustituyentes **alquilo, cicloalcoxi, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo**, ya que no se está determinando su **tamaño** lo cual implica que se usan de forma especulativa como términos genéricos que no definen inequívocamente una estructura específica.
- Considerando que en la descripción los ejemplos solo se refieren a metilos y fenilos se sugiere restringir de tal forma que lo que se pretende proteger sea una razonable generalización.

El objeto de la solicitud no es claro e incumple así mismo con el requisito de concisión, dadas las observaciones esbozadas en los numerales precedentes. En este sentido se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

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

Reivindicación 11: Se refiere a un método para el tratamiento, la prevención o alivio de una enfermedad o trastorno de una afección, cuyo trastorno responde a la inhibición de la recaptación del neurotransmisor monoamina en el SNC, por lo tanto está exceptuada de patentabilidad según la legislación vigente.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (*artículos 14 y 21 D 486*)

Reivindicaciones 8-10: Se refieren a usos para preparación de medicamentos o composiciones farmacéuticas por lo tanto están exceptuadas de patentabilidad según la legislación vigente

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 2004/06/18

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*
D ₁	Wo 01/46144	New modulators of dopamine neurotransmission	2001/06/28

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

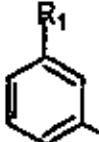
Reivindicación 1: Derivado de piperazina de fórmula (I):



D1 enseña (ver folio 117) piperazinas sustituidas de fórmula (I).

- Los elementos característicos del compuesto de la reivindicación 1, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica:

TABLA 1				
SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁)		Comparación
(I)		(I)		
	N	X	N	IGUAL
R ^a	Alquilo	R ²	Alquilo C ₁ -C ₄	IGUAL
R ^b R ^c R ^d R ^e	H, alquilo	R ³	H, alquilo	IGUAL
R ^f R ^g R ^h R ⁱ	H, alquilo	R ⁴	H, alquilo	IGUAL

R ^b	Aro que se sustituye opcionalmente con uno o mas sustituyentes: halo, ciano, nitro,	 R ₁ = CN, NO ₂ , F, Cl, Br, I	IGUAL
----------------	---	--	-------

La reivindicación 7 por ser una composición que comprende un compuesto que no es nuevo tampoco será nueva.

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1 - 7, no es nuevo.

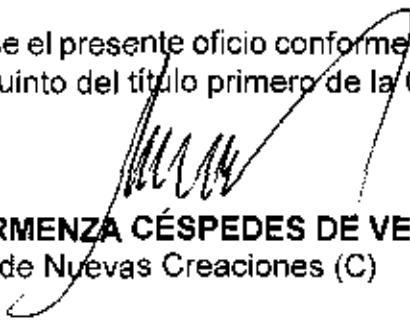
6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO 01/46144	1-7	NOVEDAD

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 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
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

19 MAR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 506	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--