

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

243
338

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 00-052852- -00013-0000

Fec: 2006-09-04 17:03:39 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Evo: 1 REGDEPOSITO

Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 32

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente de Invención para
"NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACIÓN
Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN".-Clase A.61.-Expediente número 00-052.852.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 8 de Junio de 2006 y a mi memorial de 15 de Mayo de 2006 con el cual di respuesta a las objeciones hechas en el Concepto Técnico No. **194**.

2. Con relación a mi memorial de Mayo 15 de 2006, me permito manifestar que debido a un error involuntario, el capítulo reivindicatorio presentado mostraba en la reivindicación 1 la estructura correspondiente a el compuesto de fórmula (II) a pesar de que en dicho memorial, al ilustrar las modificaciones realizadas por el solicitante a la reivindicación en mención, se explicaba claramente que la estructura (I) reivindicada en el capítulo reivindicatorio original, se había reemplazado con el compuesto de fórmula (I-2) reclamado en la reivindicación 4 original. De esta manera, me permito ilustrar a continuación las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio original con el fin corregir el error involuntario que se presentó y también de dar respuesta a las objeciones citadas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No **902**.

3. Teniendo en cuenta que el señor Examinador establece en su Concepto Técnico que **"no se acepta el capítulo reivindicatorio enviado (folios 231 a 235) con la nueva respuesta al segundo examen de forma"**, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio **originalmente presentado** para dar respuesta a las objeciones citadas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No **902**.

- Reivindicación 1: Se ha restringido el alcance de la reivindicación 1, reemplazando el compuesto de fórmula (I) por el compuesto de fórmula (I-2) contenido en la reivindicación 4 del capítulo reivindicatorio original, aclarando que la anterior modificación **no**

244
339

amplía de ninguna manera el alcance de la presente solicitud, toda vez que la misma solamente obedece a **restringir de manera significativa** los compuestos posibles al establecer como invariable la definición de los sustituyentes R_4 (metilo) y R_5 (2-propinilo). De esta manera, al definir en la nueva reivindicación 1 estos dos sustituyentes, las reivindicaciones 3 y 4 del capítulo original deben eliminarse, pues los compuestos allí reclamados incluían la definición de dichos sustituyentes.

De igual manera, me permito manifestar que el compuesto de fórmula (I-2) ahora reclamado por la **nueva reivindicación 1** encuentra su sustento no solo en las reivindicaciones 3 y 4 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, sino también en la página 12 de la descripción de la solicitud en estudio.

- Reivindicación 6 (nueva reivindicación 4): Se sustituye el texto incorrecto "Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (**EJEMPLO 36**)" debido a un error involuntario en la transcripción del texto original, por el texto apropiado "Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (**EJEMPLO 54**)". Nuevamente, se resalta que dicha modificación **no amplía** en ningún momento el alcance de la solicitud, ya que como podrá ser verificado, el ejemplo correcto para ese compuesto químico es el No. **54** tal como se puede apreciar en el cuadro 5 de la descripción (página 96).
- Reivindicación 7 (nueva reivindicación 5): En la estructura del compuesto de fórmula (II) se reemplaza el sustituyente R_4 por un grupo metilo buscando su coherencia con la nueva reivindicación 1. Debido a esto, se hace necesario eliminar la expresión R_4 del final de la reivindicación 7 tal como se hizo con dicha expresión en la reivindicación original 1.

Es importante resaltar que dicha modificación **encuentra sustento en la descripción**, teniendo en cuenta que en la página 17 de la descripción (esquema 1) se presenta la reacción de alquilación sobre el intermediario de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (I) reclamado por la reivindicación original 1. Al haber establecido que el compuesto de fórmula (I.2)

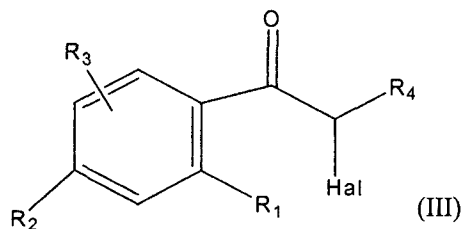
pero se le
olvida y ahora
es específico?

corresponde al compuesto de fórmula (I) para el cual se ha definido como invariable la naturaleza de los sustituyentes R_4 (metilo) y R_5 (2-propenilo), es claro que la reacción allí planteada aplica de igual manera para describir la obtención de los compuestos de fórmula (I-2) a partir de los compuestos de fórmula (II).

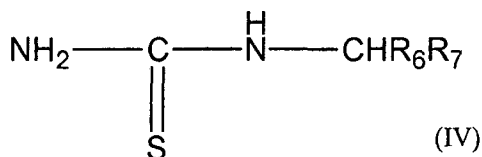
Adicionalmente, en la página 47 de la descripción (cuadro 2) es posible verificar la existencia de un intermediario de fórmula (II) para el que R_4 se ha definido como metilo lo cual le da aún más sustento al hecho que la reacción del proceso que se reclama en la nueva reivindicación 5, sí está contenida en la descripción por lo que **en ningún momento** se está introduciendo materia no contemplada en la descripción, y nuevamente se manifiesta que dicha modificación no amplía el alcance de la presente solicitud toda vez que se están restringiendo los posibles intermediarios al establecer como invariable la definición del sustituyente R_4 .

Por último, es deseo del solicitante realizar una modificación adicional a esta reivindicación con el fin de definir las características técnicas del proceso, incluyendo un paso para la obtención de el compuesto de fórmula (II) a partir del cual se obtendrán los compuestos de fórmula (I-2) reclamados por la nueva reivindicación 1. De esta manera, la nueva reivindicación 5 se leerá como sigue:

"Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que un derivado alfa-halogenado, preferiblemente alfa-bromado o alfa-clorado de fórmula (III)

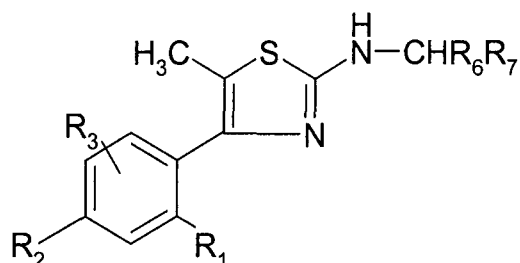


En donde R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I-2), R_4 representa un grupo metilo y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o cloro, se hace reaccionar con una tiourea de fórmula (IV)



Z46

En donde R_6 y R_7 son como se definió para el compuesto de fórmula (I-2), para dar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son como se definió para el compuesto de fórmula (I-2) y R_4 representa un grupo metilo, el cual es posteriormente sometido a una reacción de alquilación, por la acción de un agente alquilante adecuado tal como haluro de alquenilo o alquinilo en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, para dar un compuesto de fórmula (I-2)"

Sobre este particular, me permito manifestar que la modificación no amplía de manera alguna el alcance de la invención toda vez que se han definido algunas características técnicas del proceso y se ha mostrado de manera más extensa las reacciones que llevan a la obtención de los compuestos de fórmula (I-2) reclamados por la nueva reivindicación 1. Adicionalmente, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que la modificación en mención encuentra pleno soporte en la descripción, esquema 1, específicamente páginas 17 y 18.

Una vez más, tal como hice en mi memorial de 15 de Mayo de 2006, me permito reiterar que habiendo definido que el compuesto de fórmula (I-2) ahora reclamado por la nueva reivindicación 1, corresponde al compuesto de fórmula (I) para el cual se han definido de manera específica e invariante dos sustituyentes, es **perfectamente claro y entendible** que el proceso descrito en el esquema I, dirigido a la obtención de los compuestos de fórmula (I) aplica también para los compuestos de fórmula (I-2).

- Reivindicaciones originales 9 y 10: Son eliminadas de la solicitud en estudio

X
suposición?

X91

Si se usó esos
mismos argumentos
para negarlo, se
defensa, no es
completamente
no suposiciones

217
3424. Novedad:

De acuerdo con el Concepto Técnico No. **902**, el señor Examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 a 10 con base en los documentos **D1** (**FR2735777**) y **D2** (**FR2754258**).

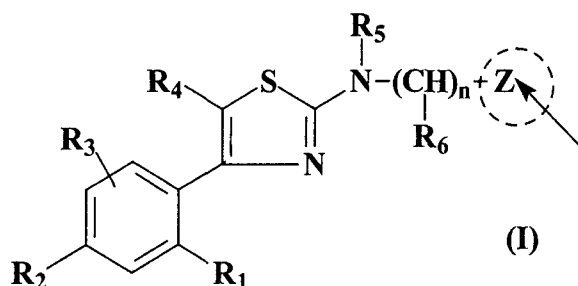
Como primera medida, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho que en su Concepto Técnico No. **194**, **reconoció la Novedad de los compuestos reivindicados frente a D1**, tal como puede apreciarse en la anotación del señor Examinador respecto a los compuestos derivados de la fórmula (I) del documento D1 y los derivados de la fórmula (I) de la solicitud en estudio que plantea que entre estas dos estructuras : "la única **diferencia se encuentra en el significado del sustituyente Z**, que dentro de los grupos aromáticos que comprende Z no se encuentra el fenilo, como si se encuentra en esa posición el fenilo, pero el resto de los sustituyentes todos y cada uno, iguales los significados de los sustituyentes con los de la solicitud en estudio, por lo que la anterioridad **se dice que es nueva**" (el resaltado es mío).

Lo anterior es confirmado por la tabla de resumen de requisitos afectados de dicho Concepto Técnico que reproduzco a continuación:

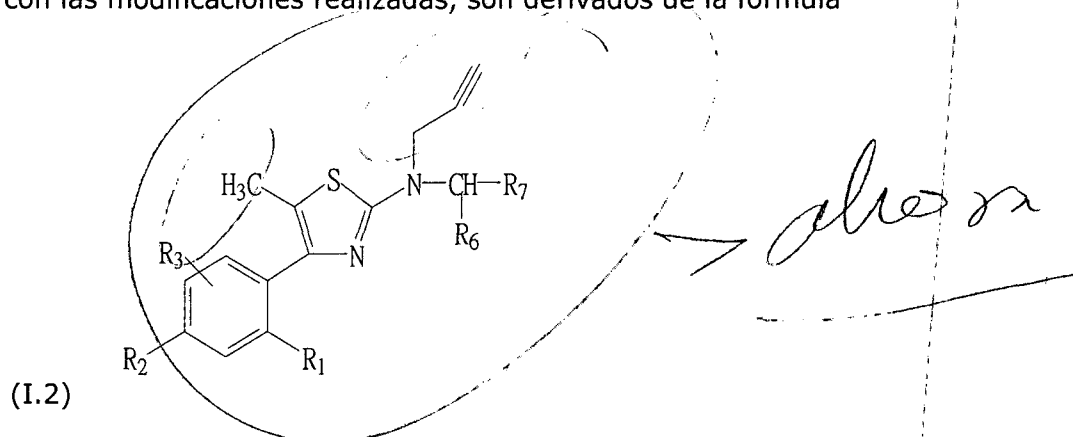
No	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito afectado
D1	FR 2735777	7	Novedad
D2	FR 2754258	1 a 10	Novedad

Sin embargo, en el Concepto Técnico No **902**, **objeta la novedad del capítulo reivindicatorio en su totalidad** frente al documento D1 por lo cual me permito manifestar que tanto las modificaciones anteriormente presentadas, como los argumentos que se expondrán más adelante para ilustrar la **evidente** diferencia que existe entre los dos compuestos con el fin de demostrar la **novedad** de los compuestos reclamados por la solicitud en estudio, pretenden superar dichas objeciones.

- (a) Novedad frente a D1: Como primera medida, me permito señalar una vez más que el documento **D1** describe los compuestos derivados de la fórmula:



mientras que los compuestos de la solicitud en estudio, de acuerdo con las modificaciones realizadas, son derivados de la fórmula



siendo posible establecer **diferencias significativas** entre las dos estructuras tales como las siguientes:

- En el compuesto reclamado por la solicitud en estudio, la naturaleza de R_4 es fija, definido como un grupo metilo, mientras que en el documento D1 R_4 puede ser un átomo de Hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 , un halógeno, un grupo hidroximetilo o un grupo formilo. Es claro entonces que el compuesto reclamado por la presente solicitud restringe la naturaleza de R_4 estableciéndolo como un grupo específico mientras que el documento D1 presenta dicho sustituyente con un amplio rango de posibilidades. Teniendo en cuenta lo anterior, me permito mencionar que el **Manual Andino de Patentes¹** enseña: **"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella..."**. Aunque es claro que dicho manual no constituye una norma obligatoria a seguir para la evaluación de los requisitos de patentabilidad; debe reconocerse que tal como se establece en el prólogo: "constituye un importante elemento de trabajo en la labor de **normalización en materia de procedimientos** y de entrenamiento de sus nuevos

algo que es específico

falso
del hecho de restringir el grupo en la descripción

examinadores (haciendo referencia a los examinadores de las Oficinas Andinas de Propiedad Industrial). Este Manual es considerado una fuente útil de información y guía para los usuarios del sistema de patentes en la región andina..." (el resaltado y el texto entre paréntesis es mío). Por lo cual sus enseñanzas sí constituyen una **guía** para la evaluación de dichos requisitos.

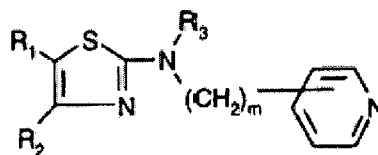
- Por otra parte, para el compuesto (I-2) R_5 se ha definido como un grupo **alquinilo**, específicamente el grupo **2-propinilo** mientras que el compuesto de fórmula (I) del documento D1 ha definido dicho sustituyente como un grupo alquilo C_1-C_5 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo cicloalquilalquilo en el cual la parte cicloalquilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y la parte alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo **alquenilo** de 5 a 6 átomos de Carbono. Puede entonces notarse que **evidentemente** las posibilidades de R_5 en la fórmula (I) del documento D1 no contemplan **en ningún momento** la definición para (I-2) que como se dijo anteriormente, es un grupo **alquinilo de 3 átomos de Carbono**.
- Por último, me permito resaltar que para el compuesto (I-2), el sustituyente R_7 (equivalente a Z en el compuesto I de D1), está definido como un grupo **fenilo** no sustituido, mono, di o trisustituido en posición 3, 4 ó 5 por un halógeno, por un (C_1-C_5) alquilo, por un grupo $-O-CH_2-O-$ sobre dos átomos de carbono cercanos al fenilo, por un CF_3 , NO_2 , $-CN$, por un grupo $-COOR_8$, $-CONR_8R_9$ o por un grupo $-CH_2OR_8$ en los cuales R_8 y R_9 representan un (C_1-C_3) alquilo, $-OR_{10}$ en el cual R_{10} representa un (C_1-C_5) alquilo; o bien R_7 representa un grupo piridilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, (C_3-C_5) cicloalquilo o (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo; sus sales de adición sus hidratos y sus solvatos. Mientras que Z representa un grupo aromático o heteroaromático **bi- o tricíclico** eventualmente substituido, sus esteroisómeros y / o sus sales de adición, aclarando después en el renglón 25 de la página 5 que por grupo aromático o heteroaromático se entiende particularmente los

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio,

grupos seleccionados del grupo que comprende **naftaleno** como grupo aromático (**nunca fenilo**) y grupos aromáticos que **no incluyen** piridilo, tiofeno, pirazolilo o imidazolilo que son los grupos aromáticos posibles para R_7 en (I-2). Para verificar lo anterior, anexo copia de la portada y de la página 5 del documento de patente **FR 2735777** (D1), donde se ha resaltado el texto que define las posibilidades para el sustituyente Z.

Es claro entonces, que el compuesto reclamado en la presente solicitud es diferente al compuesto (I) de D1 por lo cual claramente es **novedoso frente a D1**.

Adicionalmente, el señor Examinador enseña que el documento D1 también comprende que el documento EP-0 283 390 describe derivados de tiazol tales como los de fórmula:



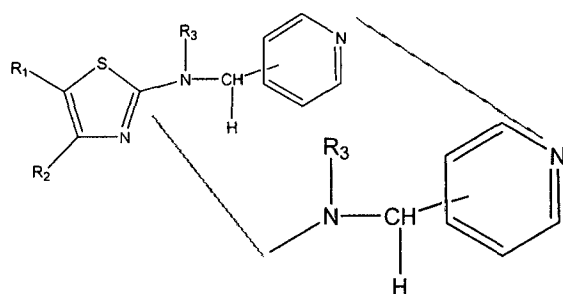
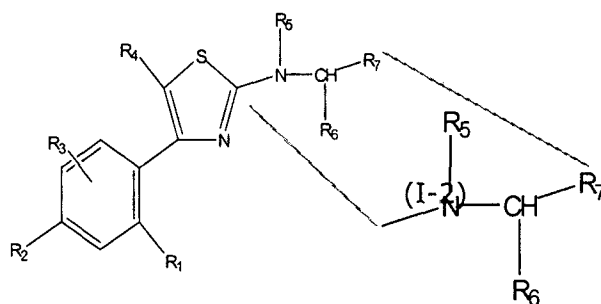
Y menciona que R_2 para ese compuesto puede ser fenilo sustituido y que m puede ser 1.

A este respecto, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho que para dicho compuesto, tal como se puede verificar en la línea 40 de la página 2 del documento **EP 0 283 390**, en adelante llamado **P1** que anexo debidamente resaltada, R_3 representa un átomo de Hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 mientras que para el compuesto (I-2) reclamado por la presente solicitud, el sustituyente R_5 que es el equivalente a R_3 en **P1** está definido como 2-propinilo y además, se contempla que para el compuesto de P1 la amina en la posición 2 del tiazol está sustituida por un grupo piridilalquilo en el cual la parte alquilo es un CH_2 mientras en el compuesto (I-2) reclamado por la presente solicitud, aún cuando R_7 sí puede ser un grupo piridilo, R_6 en ningún momento está definido como Hidrógeno.

A continuación me permito ilustrar de forma aún mas clara las diferencias existentes entre el compuesto al que hace mención el señor Examinador y el compuesto (I-2) que nos ocupa, enseñando como primera medida la tabla de equivalencias de sustituyentes, es decir, cuál sustituyente del compuesto de P1 corresponde a cuál sustituyente del compuesto (I-2) en la solicitud presentada y posteriormente de manera gráfica dichas diferencias:

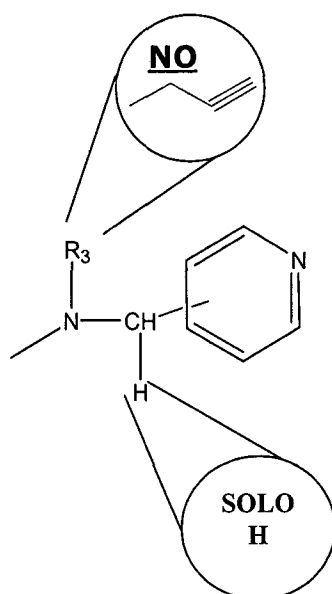
Compuesto del documento P1	Compuesto (I-2)
R ₃	R ₅
H	R ₆
Grupo piridilo	R ₇

Puede apreciarse la fracción de las moléculas sobre la cual se va a realizar la comparación:

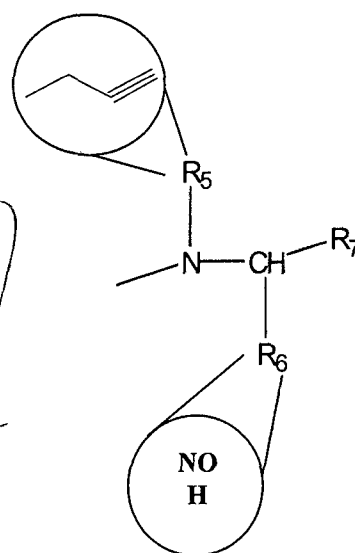


Compuesto de P1

para posteriormente resaltar las **evidentes diferencias** entre dichas fracciones y por ende, entre dichos compuestos:



Fracción del compuesto de P1



Fracción de (I-2)

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito citar una de las enseñanzas del Manual Andino que establece que "...si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad".²

En conclusión, habiendo demostrado las diferencias existentes entre (I-2) y los compuestos (I) de D1 y el compuesto de P1 enseñado por el señor Examinador, queda entonces establecida la **novedad de los compuestos reclamados frente a D1 y frente al compuesto de P1.**

- (b) Novedad del proceso reclamado en la reivindicación original 7 (nueva reivindicación 5) frente a las enseñanzas de D1: Adicionalmente, en cuanto al procedimiento reclamado por la nueva reivindicación 5 (reivindicación original 7), el señor Examinador establece lo siguiente:

- En primer lugar, indica que "la reivindicación 5 introduce materia no contemplada en la descripción: Reclama un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I-2) obtenidos por alquilación de los compuestos de fórmula II. En

² Ibid 1, página 71

ninguna parte de la solicitud aparece explícitamente tal reacción, lo cual indica que se está introduciendo materia. Los procesos de alquilación son conocidos en el estado de la técnica. Además como es reivindicado, no tiene ninguna característica técnica de proceso, porque los términos alquilación, no identifican los reactivos ni las condiciones de reacción ni las etapas"

Sobre este particular, me permito manifestar que en **ningún momento se está introduciendo materia no contemplada en la descripción** pues tal como se explicó anteriormente, en la página 17 de la descripción, específicamente en el esquema I se tiene la reacción que permite obtener los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de Fórmula (II). Como se estableció anteriormente, el compuesto de fórmula (I-2) corresponde al compuesto de fórmula (I) para el cual se han definido los sustituyentes R_4 como metilo y R_5 como 2-propinilo. Adicionalmente, para el compuesto (II) se definió como invariable la naturaleza de R_4 (metilo) buscando la coherencia con la nueva reivindicación 1. De esta manera, es **evidente** que la reacción planteada en el esquema 1 **es aplicable** al caso presentado; es decir, la obtención del compuesto de fórmula (I-2) a partir del compuesto de fórmula (II) para el cual se ha establecido que es metilo.

Para complementar, me permito señalar **nuevamente** que en la página 47 de la descripción que anexo debidamente resaltada, es posible apreciar que se ha contemplado el caso para el cual se ha definido el sustituyente R_4 del compuesto de fórmula (II) como un grupo metilo.

- Adicionalmente, el señor Examinador afirma que "El proceso de reclamado en la reivindicación 7, es una alquilación genérica e indefinida, que se encuentra explícitamente representada en el esquema 1 (de D1), renglones 35 a 37, donde se encuentra dicho proceso de alquilación que se reclama como nuevo en la solicitud en estudio". (el texto entre paréntesis es mio).

Sobre este particular, me permito resaltar, que teniendo en cuenta la modificación anteriormente mencionada a la

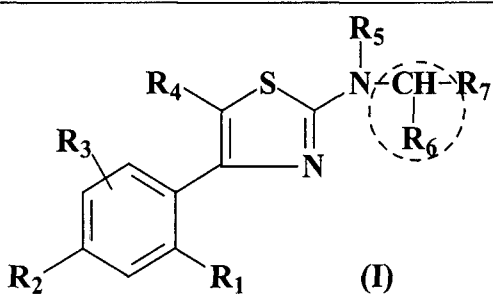
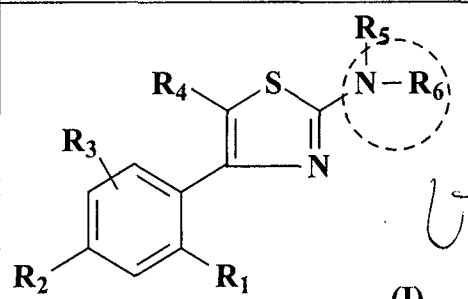
reivindicación 1, se ha demostrado **la clara diferencia estructural existente** entre el compuesto de fórmula (I-2) reclamado por la presente solicitud y el compuesto de fórmula (I) de D1. De esta manera se concluye que la novedad del procedimiento reclamado en la reivindicación 7 está basada principalmente en la diferencia estructural entre el intermediario contenido en los renglones 35 a 37 de la página 8 del documento **D1** y el intermediario empleado en el proceso descrito en la solicitud estudiada; es decir, el compuesto de fórmula (II) lo cual **inmediatamente** hace que las dos reacciones comparadas sean **diferentes**, toda vez que la obtención de productos químicos diferentes entre sí necesariamente implica **la existencia de condiciones de reacción particulares para cada uno**, demostrando de esta forma la novedad del procedimiento reivindicado, pues se está reclamando un proceso de síntesis en el cual mediante una reacción de alquilación determinada que se realiza **sobre un compuesto de fórmula estructural (II) es posible obtener específicamente el compuesto reclamado en la reivindicación 1** y no cualquier compuesto alquilado como los compuestos de **D1**, por lo que se puede afirmar que el proceso de la reivindicación 7 difiere considerablemente del compuesto involucrado del documento **D1** y en ningún momento se pretende reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo una reacción de alquilación **genérica y definida** como afirma el señor Examinador, sino una reacción para la cual se ha **definido claramente** el producto (I-2) y el compuesto sobre el cual se va a realizar la alquilación (II).

Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que la modificación realizada a la nueva reivindicación 5 está dirigida a definir de manera más clara características técnicas y secuenciales del proceso en mención lo que contribuye también a una mayor diferenciación entre las reacciones mencionadas por el señor Examinador.

- (c) Novedad frente al documento D2: El señor Examinador, objeta la novedad de la solicitud en estudio con base en el documento D2 (FR2754258) la cual "describe compuestos derivados de compuestos N-metil-4-fenil1,3-tiazol-2-amina"

255
350

Sobre este particular, me permito señalar tal como lo hice anteriormente en mi memorial de respuesta al concepto Técnico No. **1070**, que la diferencia principal entre los compuestos reivindicados en la solicitud estudiada y los del documento **D2** estriba en el hecho de que los compuestos de la presente invención son diferentes por la definición del grupo R_6 en las estructuras de las solicitudes en cuestión. Específicamente, **el grupo R_6 de los compuestos de D2 está enlazado a un átomo de nitrógeno** mientras que, por el contrario, **el grupo R_6 de los compuestos de la presente invención está enlazado directamente al grupo CH**, como lo demuestra claramente la siguiente comparación de las estructuras:

Presente Invención	Documento D2
 (I)	 (I)

Handwritten notes on the right margin: A large circle containing the text "R6" and "CH-R7".

De aquí podemos ver que los compuestos resultantes en el documento **D2** siempre serán estructuralmente diferentes a los compuestos de la presente invención, debido a que el grupo R_6 en cada una de las estructuras correspondientes, está enlazado a un grupo completamente diferente. En efecto, una cosa es un átomo de nitrógeno y una muy diferente es un grupo (CH).

Para reforzar la demostración de la diferencia de los compuestos de fórmula (I-2) de la presente invención con aquellos de D2, me permito señalar que en los compuestos de D2, R_6 puede representar un grupo fenilo o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes Z (ver página 6, líneas 32 a 33 de la solicitud francesa publicada de la cual anexo copia), y dicho grupo fenilo o heteroaromático se encuentra directamente unido al átomo de nitrógeno, mientras que en los compuestos de la invención, cuando R_7 representa un grupo fenilo, piridilo, tiofeno, pirazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido;

dichos grupos se encuentran unidos a un átomo de carbono. En consecuencia, para los compuestos de la invención, el átomo de nitrógeno se encuentra unido a grupos $-\text{CHR}_6\text{R}_7$ del tipo $-\text{CHR}_6$ -fenilo, $-\text{CHR}_6$ -piridilo, $-\text{CHR}_6$ -tiofeno, $-\text{CHR}_6$ -pirazolilo y $-\text{CHR}_6$ -imidazolilo opcionalmente sustituidos; es decir, dicho átomo de nitrógeno no se encuentra directamente unido al grupo fenilo o heteroaromático tal como sucede en D2.

Por otro lado, teniendo en cuenta la modificación realizada a la reivindicación 1, la cual **contempla la definición del sustituyente R_5 como un grupo alquinilo** (específicamente 2-propinilo) y que en ningún momento la definición de R_5 en el documento **D2** permite que este sustituyente sea un grupo alquinilo (R_5 en el compuesto (I) de D2 está definido como un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$), cicloalquilo o alquenilo), es **evidente** que existe una diferencia estructural **clara e importante** entre los compuestos reivindicados en la solicitud estudiada y los compuestos del documento **D2**.

De esta manera, **no existe la más mínima posibilidad de que los compuestos revelados por la presente invención sean iguales a las enseñanzas de D2**.

Por otro lado, el señor Examinador proporciona una lista de compuestos extraídos del documento D2 que previamente ha enumerado en el Concepto Técnico No. **194** argumentando lo siguiente: "En la cual coinciden todos y cada uno de los significados de los sustituyentes con los de la solicitud en estudio, con el mero hecho de que solo un compuesto se solape la solicitud tiene falta de novedad, ya que la solicitud no tiene ningún derecho sobre compuestos del estado de la técnica..."

Sobre este particular, me permito hacer notar que los compuestos de la lista suministrada por el señor Examinador en su Concepto Técnico **difieren estructuralmente de los compuestos revelados en la presente invención**, específicamente de los listados en la nueva reivindicación 4 de la presente solicitud, en los siguientes aspectos:

- (i) Los compuestos listados en el documento **D2** contienen en su la expresión **-N-propilamino** mientras que los compuestos reclamados en la nueva reivindicación 4 contienen la expresión **prop-2-inilamina**, evidenciando aún más la diferencia expuesta anteriormente, y;
- (i) En el caso en que el señor Examinador, al hablar de solapamiento esté haciendo referencia al hecho que se aprecia la existencia del texto "[**4-(2-cloro-4-metoxifenil)**..." en dos compuestos de la lista de la reivindicación 4, específicamente los ejemplos 35 y 58; expresión que aparece en los nombres de **todos** los compuestos de la lista extraída del documento **D2**, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho que los dos compuestos de la solicitud presentada que contienen dicho texto, también comprenden un grupo **ciclopropilo** como sustituyente y como ya se mencionó, la expresión **prop-2-inialmina** mientras que ninguno de los compuestos de la lista del documento **D2** presenta en algún lugar de la molécula un sustituyente de tipo ciclopropilo y sí contienen la expresión **-N-propilamino**. De esta forma, **no existe un solo compuesto de la presente solicitud que sea igual a los compuestos de la lista del documento D2** por lo cual **no es posible** hablar de solapamiento tal como lo hace el señor Examinador dado que en ningún momento **ni siquiera** uno de los compuestos de la lista de la reivindicación 4 corresponde a **algún** compuesto de los listados en el documento D2.

Finalmente, me permito citar una vez más las enseñanzas del Manual Andino de Patentes en el cual se establece lo siguiente: " Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan **explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"³.

De acuerdo con todo lo anterior, es claro que los compuestos y el proceso reivindicados en la presente invención sí son novedosos frente a las

³ Ibid 1, página 61.

258
353

enseñanzas de los documentos citados, toda vez que ninguna de estas referencias contiene **explícitamente todas** las características técnicas de los objetos reclamados en la solicitud en estudio pues como se ha demostrado, tanto en el proceso del documento **D1** como los compuestos descritos en los documentos **D1** y **D2**, corresponden a enseñanzas diferentes a lo ahora divulgado en la presente solicitud, y cualquier diferencia, hace posible que de manera **inmediata** se descarte la posibilidad de que dichos documentos afecten el requisito de novedad, pues tal como señalé en mi memorial anterior, el mismo Manual Andino establece que "**Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva**"⁴.

Para concluir, me permito manifestar que habiendo realizado las modificaciones inicialmente mencionadas que incluyen la restricción de los posibles compuestos reclamados, la modificación a las características técnicas de la reivindicación de procedimiento y habiendo además demostrado que las diferencias resaltadas entre los compuestos reclamados en la presente solicitud y los compuestos de los documentos **D1** y **D2**, son **evidentes** y no son de ninguna manera **banales**, debe reconocerse la novedad tanto del proceso como de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

5. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 06 - 59.768, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas.
- (b) Copia de la páginas 99 a 104 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones, **que reemplazan las anteriormente presentadas**, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Copia de la portada y página 5 del documento **FR 2735777**, de la portada y página 2 del documento **EP 0283390** y de la portada y la página 5 del documento **FR 2754258**, así como de las páginas 17 y 47 de la descripción de la solicitud en estudio, en las cuales se han resaltado los apartes que he mencionado en este memorial.

⁴ Ibid1, página 62.

259
354

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **04 SEP 2006**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*

quien (s) exhibió (ron) la(s) C.C.

39.690.713 T.P. 53.215

y declaro(n) que la(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 cõfotancia se firma esta diligencia.



ALICIA LLORED A RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



260
355

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,768
FECHA : AGOSTO 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45313178	08/08/2006	1,065,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	95,000.00

Sum: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

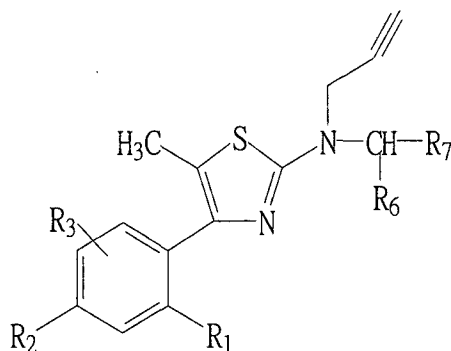
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

261
356

1. Compuestos, en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula:



(I.2)

en la cual

- R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; un hidroxil (C₁-C₅) alquilo; un (C₁-C₅) alquilo; un aralquilo en el cual la parte arilo es (C₆-C₈) y la parte alquilo (C₁-C₄); un (C₁-C₅) alcoxi; un grupo trifluorometilo; un grupo nitro; un grupo nitrilo; un grupo -SR en el cual R representa hidrógeno, un (C₁-C₅) alquilo o un aralquilo en el cual la parte arilo es (C₆-C₈) y la parte alquilo (C₁-C₄); un grupo S-CO-R en el cual R representa un radical (C₁-C₅)alquilo o un aralquilo en el cual la parte arilo es (C₆-C₈) y la parte alquilo es (C₁-C₄); un grupo -COORa en el cual Ra representa hidrógeno o un (C₁-C₅) alquilo; un grupo -CON RaRb con Ra y Rb tal como se los ha definido anteriormente para Ra; un grupo -NRaRb con Ra y Rb tal como se los ha definido precedentemente para Ra; un grupo -NRcRd en los cuales Rc y Rd constituyen con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 a 7 eslabones; o un grupo -NHCO-NRaRb con Ra y Rb tal como se los ha definido anteriormente para Ra;

262
357

- R_3 representa hidrógeno o es tal como se ha definido anteriormente para R_1 y R_2 ;
- ó bien R_2 constituye con R_3 cuando este substituye el fenilo en posición 5 un grupo $-X-CH_2-X-$ en el cual X representa independientemente un CH_2 , un átomo de oxígeno o de azufre;
- R_6 representa un (C_1-C_6) alquilo; un (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_3) alquilo; un (C_3-C_5) cicloalquilo; un (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo; un (C_1-C_6) alquiltio (C_1-C_3) alquilo; un (C_1-C_6) alquilsulfoxi (C_1-C_3) alquilo; un (C_1-C_6) alquilsulfodioxi (C_1-C_3) alquilo;
- R_7 representa un fenilo no substituido, mono, di o trisubstituido en posición 3, 4 ó 5 por un halógeno, por un (C_1-C_5) alquilo, por un grupo $-O-CH_2-O-$ sobre dos átomos de carbono cercanos al fenilo, por un $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, por un grupo $-COOR_8$, $-CONR_8R_9$ o por un grupo $-CH_2OR_8$ en los cuales R_8 y R_9 representan un (C_1-C_3) alquilo, $-OR_{10}$ en el cual R_{10} representa un (C_1-C_5) alquilo; o bien R_7 representa un grupo piridilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, (C_3-C_5) cicloalquilo o (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo; sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque:

- R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; un (C_1-C_5) alquilo; un (C_1-C_5) alcoxi;
- R_3 representa hidrógeno o es tal como se ha definido anteriormente para R_1 y R_2 ;
- R_6 representa un (C_1-C_6) alquilo; un (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_3) alquilo; un (C_3-C_5) cicloalquilo; un (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo;
- R_7 representa un fenilo no substituido, mono o disubstituido en posición 3 ó 4 por un halógeno, un grupo

263
358

(C₁-C₅) alquilo, un grupo -CH₂OR₈ en el cual R₈ representa un (C₁-C₃) alquilo o por un grupo -O-CH₂-O- en posición 3,4; o bien R₇ representa un grupo (C₃-C₅) cicloalquilo; sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizados** porque R₃ está en la posición 5 del fenilo.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, elegidos entre:

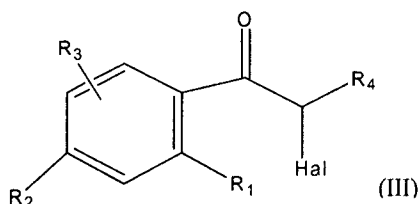
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1R)-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 31)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-fenilbutil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 33)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-feniletal)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 34)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-feniletal)]prop-2-inialmina (EJEMPLO 35)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 36)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-fenilpentil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 37)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1R)-(2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 40)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-metoximetilfenil)pentil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 42)

264
359

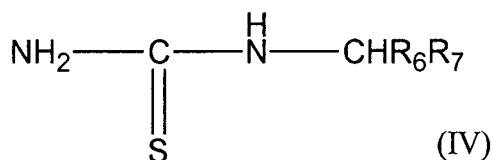
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-fluorofenil)pentil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 45)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(ciclopropil-fenil-metil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 47)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 49)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]propil-2-inilamina (EJEMPLO 50)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-fluorofenil)butil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 51)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 52)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 53)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 54)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 55)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-bromofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 56)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3,4-metilendioxfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 57)
- 

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 58)
 - Clorhidrato de [4-(2, 4-dimetoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 59)
 - Clorhidrato de [4-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 60)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3,4-metilendioxfenil)butil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 61)
- así como las bases correspondientes, las otras sales de adición, sus solvatos y/o hidratos.

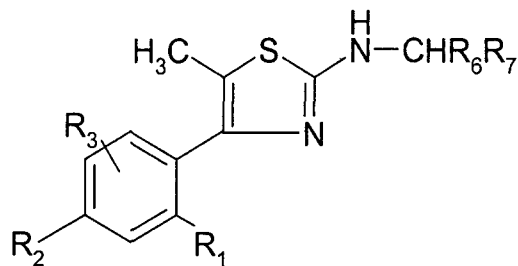
5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que un derivado alfa-halogenado, preferiblemente alfa-bromado o alfa-clorado de fórmula (III)



En donde R_1 , R_2 y R_3 son como se ha definido para los compuestos de fórmula (I-2), R_4 representa un grupo metilo y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o cloro, se hace reaccionar con una tiourea de fórmula (IV)



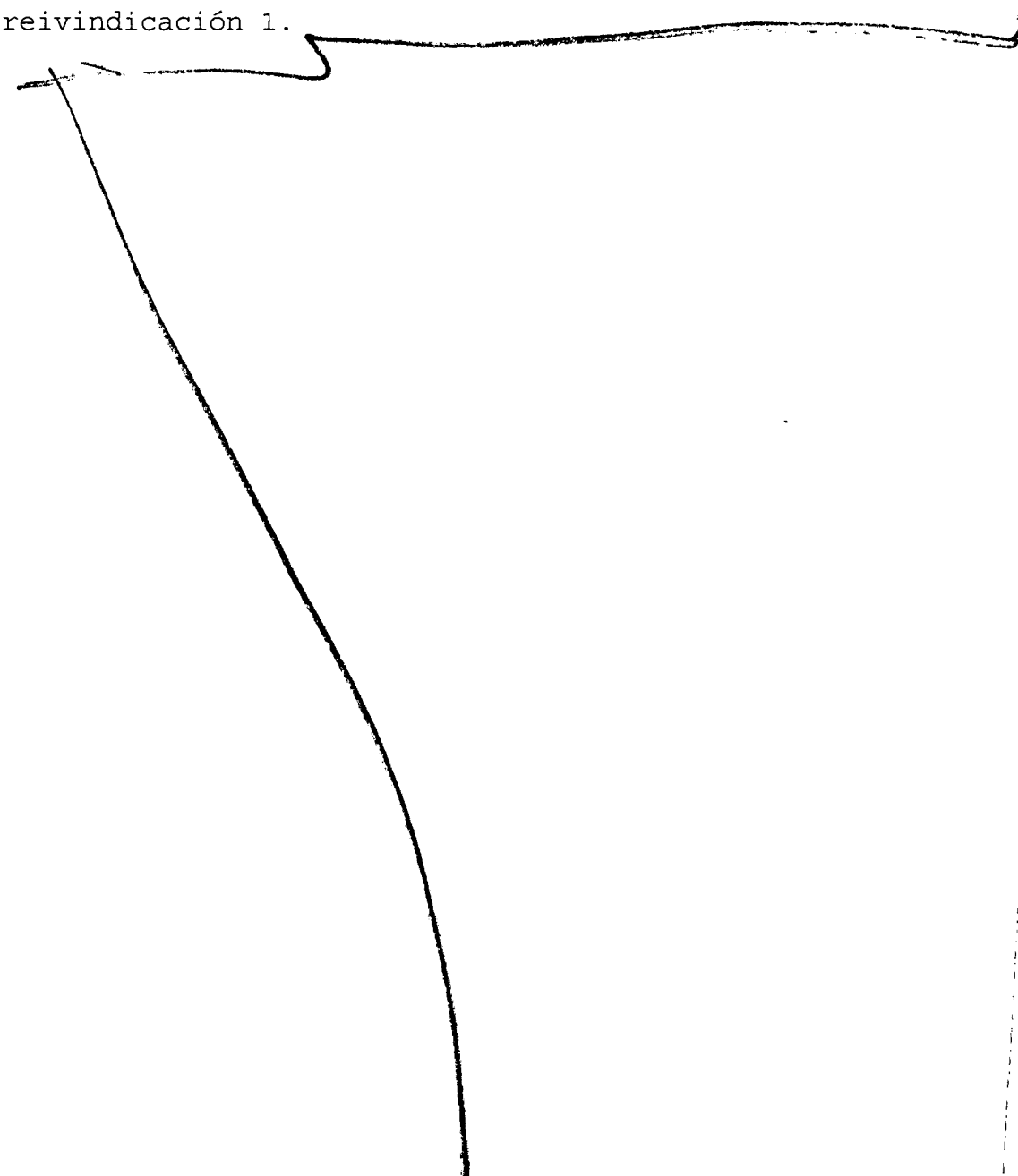
En donde R_6 y R_7 son como se definió para el compuesto de fórmula (I-2), para dar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son como se definió para el compuesto de fórmula (I-2) y R_4 representa un grupo metilo, el cual es posteriormente sometido a una reacción de alquilación, por la acción de un agente alquilante adecuado tal como haluro de alqueno o alquilo en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, para dar un compuestos de formula (I-2)

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como principio activo un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.



267
2 735 777 362

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 95 07437

(51) Int Cl⁸ : C 07 D 417/12, 333/36, A 61 K 31/415, 31/425, 31/47,
31/495(C 07 D 417/12, 333:36, 215:46)(C 07 D 417/12, 333:36,
209:40)(C 07 D 417/12, 333:36, 231:56)(C 07 D 417/12,
333:36, 239:72)(C 07 D 417/12, 333:36, 241:40)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 21.06.95.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SANOFI SOCIETE ANONYME —
FR.

(72) Inventeur(s) : GULLY DANIELE, ROGER PIERRE
MARIE ALBERT et WERMUTH CAMILLE GEORGE.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.12.96 Bulletin 96/52.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

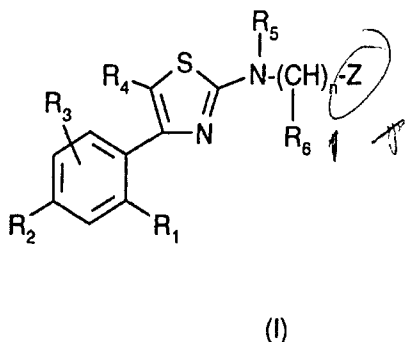
(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : CABINET LAVOIX.

(54) DERIVES DE 4-PHENYLAMINOTHIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

(57) L'invention concerne des composés de formule:



dans laquelle
- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent chacun
indépendamment un atome d'halogène; un radical en C₁-
C₃; un alkyle en C₁-C₃; un aralkyle en C₇-C₁₀; un alcoxy en
C₁-C₃; un trifluorométhyle; un nitro; un nitrile; un groupe -
SR dans lequel R représente l'hydrogène, un radical al-
coyle en C₁-C₃ en particulier un alkyle en C₁-C₃; un aralkyle
en C₇-C₁₀; un groupe -COOR' dans lequel R' représente

l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₃; un groupe -CONR'R''
et R'' tels que définis ci-dessus pour R'; un groupe -NR'R''
avec R' et R'' tels que définis précédemment pour R'; un
groupe -CONRaRb ou -NRaRb dans lesquels Ra et Rb
constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hé-
térocycle de 5 à 7 chaînons; un groupe -NHCO-NR'R'' avec
R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R';

- R₃ représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-
dessus pour R₁ et R₂;

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un alkyle en C₁-
C₃; un halogène; un groupe hydroxyméthyle; ou un groupe
formyle;

- R₅ représente un alkyle en C₁-C₃; un groupe cycloalkyle
en C₃-C₆; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie
cycloalkyle est en C₃-C₆ et la partie alkyle est en C₁-C₃; ou
un alcényle de 5 à 6 atomes de carbones;

- n représente zéro ou un;

- R₆ représente un alkyle en C₁-C₃; un alcoxyalkyle dans
lequel les parties alkyles sont en C₁-C₃; un cycloalkyle en
C₃-C₆; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cy-
cloalkyle est en C₃-C₆ et la partie alkyle est en C₁-C₃;

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromat-
ique bi- ou tricyclique éventuellement substitué; leurs sté-
réoisomères et/ou leurs sels d'addition.

FR 2 735 777 - A1



268
363

dans laquelle

- R_1 et R_2 identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un radical hydroxyalkyle en C_1-C_5 ; un alkyle en C_1-C_5 ; un aralkyle en C_7-C_{10} ; un alcoxy en C_1-C_5 ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un nitrile ;
- 5 un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un radical alcoyle en $C_1 - C_5$ en particulier alkyle en C_1-C_5 ou un aralkyle en C_7-C_{10} ; un groupe -COOR' dans lequel R' représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_5 ; un groupe -CONR'R" avec R' et R" tels que définis ci-dessus pour R' ; un groupe -NR'R" avec R' et R" tels que définis précédemment pour R' ; un groupe -CONRaRb ou -NRaRb dans lesquels
- 10 Ra et Rb constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NR'R" avec R' et R" tels que définis ci-dessus pour R' ;
- R_3 représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R_1 et R_2 ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un alkyle en C_1-C_5 ; un halogène ; un
- 15 groupe hydroxyméthyle ; ou un groupe formyle ;
- R_5 représente un alkyle en C_1-C_5 ; un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C_3-C_7 et la partie alkyle en C_1-C_5 ; ou un alcényle de 5 à 6 atomes de carbone ;
- n représente zéro ou un ;
- 20 - R_6 représente un alkyle en C_1-C_5 , un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en C_1-C_5 ; un cycloalkyle en C_3-C_7 ; ou un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C_3-C_7 et la partie alkyle en C_1-C_5 ;
- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique bi- ou tricyclique éventuellement substitué ; leur stéréoisomères et/ou leurs sels d'addition.
- 25 Par groupe aromatique ou hétéroaromatique on entend particulièrement des groupes choisis parmi naphthalène, quinoléine, isoquinoléine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phtalazine, 1,5-naphtyridine, 1,7-naphtyridine, indole, isoindole, benzothiophène, benzofurane, benzimidazole, indane, indazole, quinolizine, pyridopyrimidine, pyrolopyrimidine, pyrazolopyrimidine ; lesdits groupes
- 30 pouvant éventuellement être substitués.

Les substituants du groupe Z sont préférentiellement choisis parmi halogène, alkyle en C_1-C_3 , alcoxy en C_1-C_3 , trifluorométhyle, nitro, -NRdRe avec Rd et Re représentant indépendamment l'hydrogène ou un C_1-C_3 alkyle.

- Parmi les composés (I) selon l'invention on préfère ceux dans
- 35 lesquels Z représente un groupe naphthyle ou un groupe hétéroaromatique choisi parmi quinolye, isoquinolye, quinazolyle, quinoxalyle, indolye, indazolyle, lesdits

specific

quel # arbitraire?

la
Solvatation
era
C₁-C₅
alcoyl
Vee
folio
14N₂ anion6
0
2

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: 88400572.9

22 Date de dépôt: 11.03.88

51 Int. Cl.⁴: **C 07 D 277/42**
C 07 D 277/84,
C 07 D 277/60,
C 07 D 417/12, A 61 K 31/425

30 Priorité: 12.03.87 FR 8703398

43 Date de publication de la demande:
21.09.88 Bulletin 88/38

64 Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Demandeur: **SANOFI, société anonyme**
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

72 Inventeur: **Biziere, Kathleen**
60, rue de la Couronne
F-68400 Riedisheim (FR)

Ollero, Dominique
12, Allée Jeanne Bourgeois Hameau de l'aiguelongue
F-34100 Montpellier (FR)

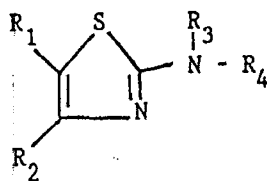
Worms, Paul
10, rue du Devois
F-34980 Saint Gely Du Fesc (FR)

74 Mandataire: **Gillard, Marie-Louise et al**
Cabinet Beau de Loménie 55, Rue d'Amsterdam
F-75008 Paris (FR)

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES + GR

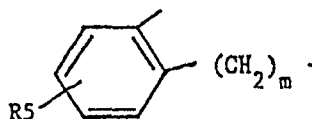
54 Nouveaux dérivés du thiazole actifs sur le système cholinergique, procédé d'obtention et compositions pharmaceutiques en contenant.

57 L'invention concerne des nouveaux dérivés du thiazole répondant à la formule générale



(I)

benzyle ; un groupe cyclohexyle ; un groupe biphenyle ; un groupe thiényle ; un groupe adamantyle, ou encore R₁ et R₂ considérés ensemble représentent un groupe :



dans laquelle:

- R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, ou un groupe hydroxy ; ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente: un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α-diméthyl-

où le groupe phényle est lié en position 4 du thiazole et le groupe (CH₂)_m en position 5 et dans lequel m représente un nombre entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro occupant l'une des positions libres du cycle ;
- R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄
- R₄ représente notamment un alkyle substitué par un groupe amino, pyrrolidino ou pyridino.

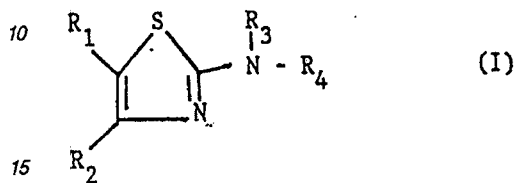
270
365

Description

Nouveaux dérivés du thiazole actifs sur le système cholinergique, procédé d'obtention et compositions pharmaceutiques en contenant.

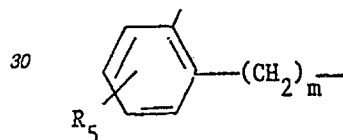
La présente invention concerne de nouveaux dérivés du thiazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Selon un premier aspect, l'invention a pour objet en tant que produits nouveaux des dérivés du thiazole répondant à la formule générale :



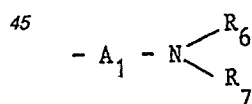
dans laquelle :

20 - R¹ et R² représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor, ou par un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle ou par un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, ou un groupe hydroxy ; ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente :
25 un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α-diméthyl-benzyle ; un groupe cyclohexyle ; un groupe biphényle ; un groupe thiényl ; un groupe adamantyle, ou encore R₁ et R₂ considérés ensemble représentent un groupe :



où le groupe phényle est lié en position 4 du thiazole et le groupe (CH₂)_m en position 5 et dans lequel m représente un nombre entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro occupant l'une des positions libres du cycle ;

avec la condition que si l'un des groupes R₁ ou R₂ désigne l'hydrogène l'autre est différent de H ou méthyle,
40 - R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄
- R₄ représente :
- un groupe



dans lequel :

A₁ désigne un groupe alkyle droit ou ramifié en C₂-C₅

55 R₆ et R₇ considérés indépendamment représentent l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, ou encore R₆ et R₇ considérés avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome et notamment les cycles pyrrolidine, pipéridine, morpholine et N-alkylpipérazine :

- un groupe

60

271
366

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 754 258

21 N° d'enregistrement national : 96 12256

51 Int Cl⁶ : C 07 D 277/42, A 61 K 31/425

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 08.10.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.04.98 Bulletin 98/15.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : SANOFI SOCIETE ANONYME —
FR.

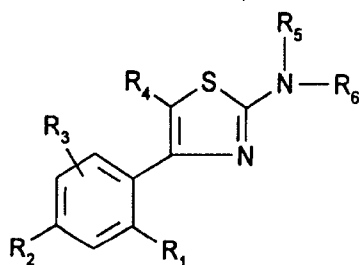
72 Inventeur(s) : FONTAINE EVELYNE, GULLY
DANIELLE, ROGER PIERRE MARIE ALBERT et
WERMUTH CAMILLE GEORGES.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : CABINET LAVOIX.

54 DERIVES D'AMINOTHIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

57 L'invention concerne des composés de formule:

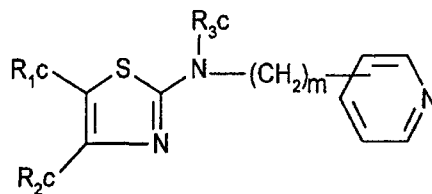


(I)

dans laquelle les substituants R₁ à R₆ sont tels que définis à la revendication 1.

FR 2 754 258 - A1





(C)

pour lesquels m est différent de zéro.

Ces dérivés, dont l'amine en position 2 est substituée par un radical pyridylalkyle non ramifié, possèdent notamment une activité stimulante de la transmission cholinergique centrale. Ils peuvent donc être utilisés comme agonistes des récepteurs muscariniques et trouvent leurs applications dans le traitement des troubles de la mémoire et des démences séniles.

Des dérivés du 2-aminothiazole dont l'amine en position 2 est une amine tertiaire ayant un substituant alkyle ou aralkyle ramifié ont été décrits dans EP 576 350 et dans EP 659 747 comme possédant une affinité pour les récepteurs du CRF. Aucun de ces composés ne présentent comme substituant de l'amine tertiaire en position 2 du noyau thiazole un phényle substitué.

Le brevet US 5,063,245 décrit des antagonistes du CRF qui permettent de déplacer *in vitro* la liaison du CRF à ses récepteurs spécifiques à une concentration voisine d'une micromole. Depuis de nombreuses demandes de brevets concernant des molécules non-peptidiques ont été publiées, par exemple les demandes WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, WO 94/13677, WO 94/10333, WO 95/00640, WO 95/10506, WO 95/13372, WO 95/33727, WO 95/33750, WO 95/ 34563, EP 691 128 ou EP 729 758.

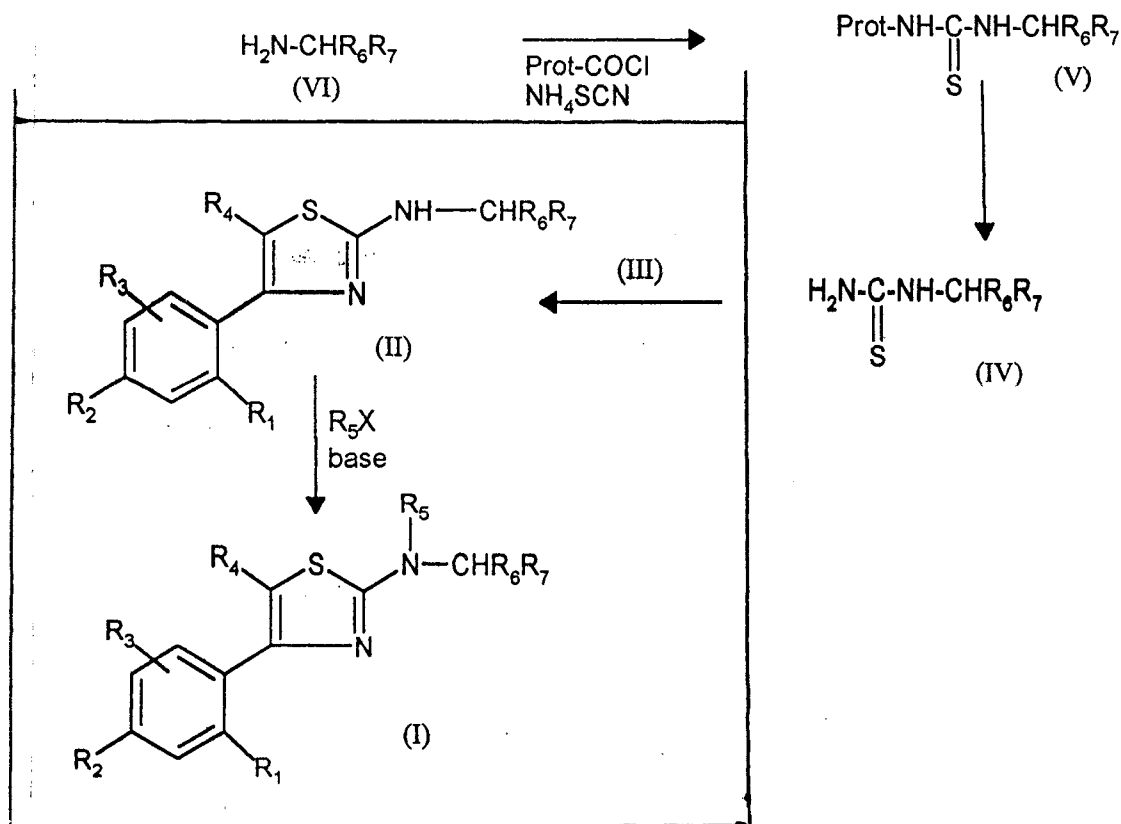
Il a maintenant été trouvé que certains dérivés amino ramifiés du thiazole, objet de la présente invention, présentent une excellente affinité vis à vis des récepteurs du CRF. De plus, compte tenu de leur structure, ces molécules possèdent une bonne dispersibilité et/ou solubilité dans des solvants ou solutions couramment utilisés en thérapeutique qui leur confère une activité pharmacologique et permettent aussi la préparation aisée de formes galéniques orales et parentérales.

La présente invention a pour objet, les composés de formule :

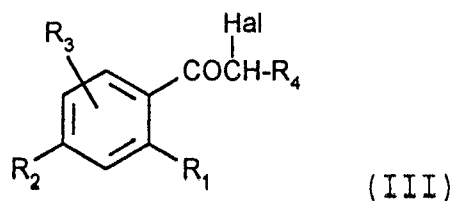
273

Enviado con el memorial 368
del 2º examen de patentabilidad.

ESQUEMA 1

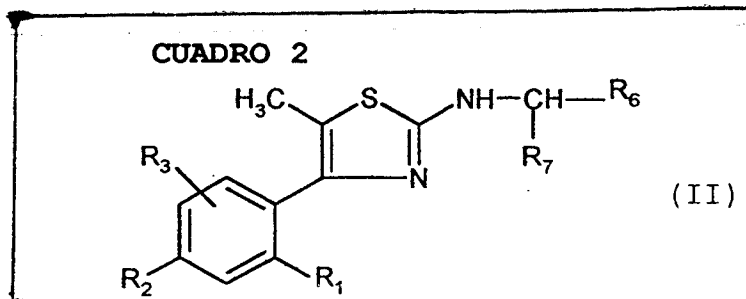


De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también tiene por objeto un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se hace reaccionar un derivado alfa-halogenado, preferentemente alfa-bromado o alfa-clorado de fórmula (III)



en la cual $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ y R_4 son tal como se los ha definido para (I) y Hal representa un átomo de halógeno de

369.



COMPUESTOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	F °C ; Masa; RMN
II.2	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		120
II.3	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₂ OCH ₃		¹ H RMN : 7,22-7,42 (m, Ar , 6H) ; 6,95 (d, Ar , 1H) ; 6,78-6,82 (m, Ar , 1H) ; 6,08 (s, NH , 1H) ; 4,57- 4,61 (m, CH , 1H) ; 3,80 (s, OCH ₃ , 3H) ; 3,48-3,64 (m, OCH ₂ , 2H) ; 3,35 (s, OCH ₂ , 3H) ; 2,06 (s, CH ₃ , 3H).
II.4	2-Cl 4-Cl 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		¹ H RMN : 7,21-7,44 (m, Ar , 7H) ; 5,91 (s, NH , 1H) ; 4,55-4,59 (m, CH , 1H) ; 3,50-3,67 (m, OCH ₂ , 2H) ; 3,36 (s, OCH ₃ , 3H) ; 2,31 (s, CH ₃ , 3H) ; 2,04 (s, CH ₃ , 3H).
II.5	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 403 ¹ H RMN : 7,24, 7,45 (m, Ar , 5H) ; 7,10 (s, Ar , 1H) ; 6,82 (s, Ar , 1H) ; 5,87 (d, NH , 1H) ; 4,53-4,61 (m, CH , 1H) ; 3,84 (s,

Enviado 2° examen de patentabilidad

47

277

275
370

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.00-52852

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/425, 31/13

Concepto Técnico No.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

- capitulo descriptivo, folios 05 a 102;
- capitulo reivindicatorio nuevamente modificado, folios 261 a 266;
- 1° examen de forma, folios a 114 y 141;
- respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 142 a 148;
- solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción requerida, folios 128 a 239;
- 2° examen de forma, folio 257;
- Solicitud del examen de patentabilidad, folios 159 y 160;
- Examen de patentabilidad, folios 184 a 209;
- Respuesta técnica al examen de patentabilidad, 210 a 235;
- Nuevo examen de patentabilidad, folios 236 a 242;
- Respuesta técnica al nuevo examen de patentabilidad, folios 243 a 274.

Objeto de la invención:

El titulo de la invención es "NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIEN".

El objeto de la presente solicitud ahora se refiere a compuestos derivados El titulo de la invención es "NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

El objeto de la presente solicitud ahora se refiere a derivados N,5-dimetil-4-fenil-N-prop-2-in-1-il-1,3-tiazol-2-amina.

El objeto de la solicitud se puede clasificar según clasificación internacional en: A61K31/425, 31/13.

Determinación del estado de la técnica:

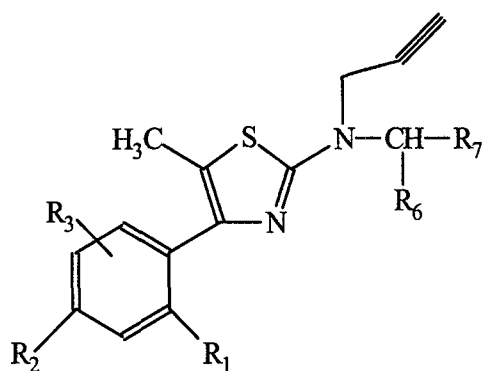
El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

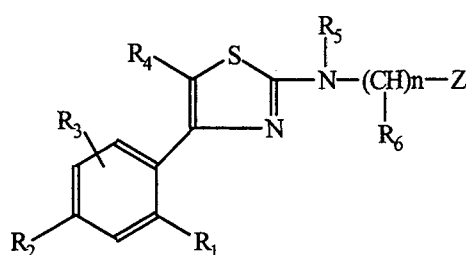
Item	Documento	Fecha de publicación	Título
D1	FR2735777	27-dic-1996	Derives de 4-phenylaminothiazole, leur preparation et les compositions pharmaceutiques les contenant
D2	FR2754258	04-oct-98	D'aminothiazole, leur procede de preparation et les compositions pharmaceutiques les contenant

Evaluación de Novedad:

Esta se evaluó por comparación entre lo reclamado como nuevo y los documentos citados arriba y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se determino la solicitud en estudio basa su novedad en los compuestos derivados N,5-dimetil-4-fenil-N-prop-2-in-1-il-1,3-tiazol-2-amina de fórmula (I-2):

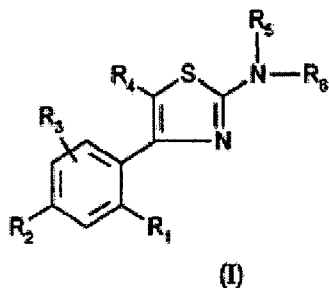


-La anterioridad D1 describe los compuestos derivados de N-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina de formula:



, R1, R2, R3, son iguales o diferentes representa cada uno independiente mente un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁-C₅, un radical aralquilo, un grupo alcoxi..., R4 es metilo... R5, alquil C₁-C₅ por ejemplo; n=1 y Z representa un grupo aromático, o heteroaromatico, por grupo aromático o heteroaromatico según la descripción se entenderá grupos seleccionados de benzofurano, indano que puede ser sustituidos o no sustituidos.

-La anterioridad D2 describe derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de la La anterioridad D2 describe compuestos derivados de compuestos N-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina especialmente los compuestos:



Que ahora con las restricciones realizadas en la presente solicitud, para basar la patentabilidad en tales sustituyentes R₄ = metilo y R₅ = prop-2-in-1-il, no coinciden con los sustituyentes en las mismas posiciones de las anterioridades, lo cual hace nuevos ahora los compuestos reclamados.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Los derivados N,5-dimetil-4-fenil-N-prop-2-in-1-il-1,3-tiazol-2-amina de fórmula (I-2) de la solicitud no se encuentran igual en el estado de la técnica y para una persona del nivel medio no le era factible prever, como ahora se dejó la solicitud con dos sustituyentes R_4 = metilo y R_5 -prop-2-in-1-il, de manera fija, unos posibles los efectos "mejorados" frente a los receptores CRF, de acuerdo a lo descrito en la solicitud, donde se comparan con los del estado de la técnica, por lo tanto la oficina de acuerdo a las normas, considera que la invención tiene nivel inventivo, cumpliendo con el requisito del art. 16.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El art. 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria, la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios."

Los derivados N,5-dimetil-4-fenil-N-prop-2-in-1-il-1,3-tiazol-2-amina de fórmula (I-2) con R_4 = metilo y R_5 -prop-2-in-1-il, de la presente solicitud son susceptibles

279
374

de ser obtenidos por los procedimientos de síntesis reclamados, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que tiene aplicación industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las nuevas reivindicaciones 1 a 6, folios 261 a 266; y de acuerdo con la materia concedida el título debe quedar "DERIVADOS DE N,5-DIMETIL-4-FENIL-N-PROP-2-IN-1-IL-1,3-TIAZOL-2-AMINA ".

Bogotá, D. C., 15 de septiembre de 2006.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1490	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202012
--	---	--

375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-52852

EDICTO No. 910

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 35727 de 26-DIC-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE**ARTICULO PRIMERO:** Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:**" DERIVADOS DE N,5-DIMETIL-4-FENIL-N-PROP-2-IN-1-IL-1,3-TIAZOL-2-AMINA "****Clasificación IPC:** A 61 K 31/425, 31/13.**Reivindicación(es):** 1 a 6**Folio(s):** 261 a 266.**Titular(es):** SANOFI - AVENTIS.**Domicilio(s):** Paris, Francia.**Inventor(es):** Evelyne Fontaine, Michel Geslin, Danielle Gully, Antoine Pradines y Pierre Roger.**Prioridad N°:** 9909144 **Fecha:** 15 de julio de 1999 **País:** FR.**Vigente desde:** 13 de julio del 2000 **Hasta:** 13 de julio del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia

Rad. N° 00-52852

Lloreda Ricaurte, en su calidad de representante legal de Sanofi - Aventis., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

26 DIC. 2006**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,****JAIR RUBIO ESCOBAR**

Doctora

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **15-ENE-2007**Este edicto se desfija hoy **26-ENE-2007** a las 4:30 p.m.

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 910