

209
204

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00066774 00010001

Folios: 5

Fecha (AMD): 2004-09-07 16:55:31

Trámite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 329 COMPLEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Expediente número
00-066.774.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, otorgado a favor del **SUSCRITO (GUSTAVO TAMAYO)** y/o a la doctora **ALICIA LLOREDA** y/o al doctor **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).
4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de:
 - (a) Documento que acredita al **SUSCRITO** y/o a la doctora **ALICIA LLOREDA** y/o al doctor **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad Industrial de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

210
205

(b) Certificación Notarial expedida el 17 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 258651 de 3 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-014.527**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor SuperIntendente,


GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172
Código 231

223
266
abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuratorship

Denise Strebel
Mandatory

217
207

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Surza~~
~~Basilea~~

{ss

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien se consta que firmó el anterior documento, y quien duplicadamente juramentado declaró y dijo que él es de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Nóta

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. ... y No 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

COPIA NOTARIAL DEBIDA DE DEL ORIGINAL
DE COPIA SINCE CONTESTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
OLIVIERO A. VISTA
03 SET 2004
PASO ARREDO MARAJAS
HONORARIO

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Vukobratovic*

3. in his/her function as *Attorney*

4. and certified by the seal of the *Consulate*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Sole)

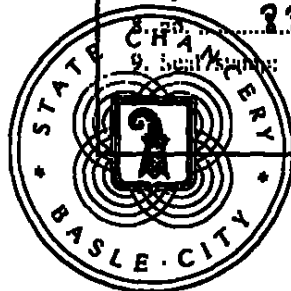
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **2235/13226**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. Vukobratovic*



COMO NOTARIO PERTENECIENTE AL CIRCULO
DE SUZUGA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA
03 SET 2004
JOSE MANUEL GARCIA
NOTARIO

1 213
208

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDTA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

- Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

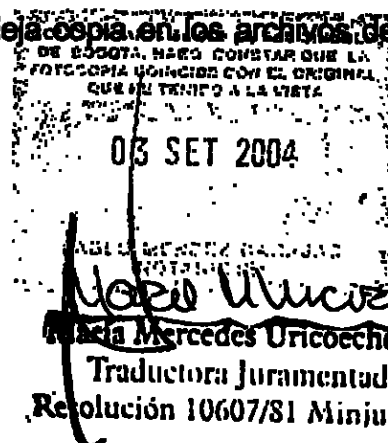
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

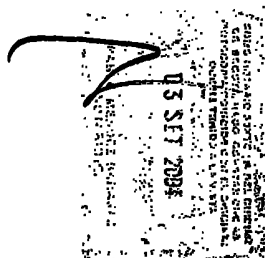


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Henry Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET-3 P 12:12
mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



214
209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 30 de septiembre de 2005

Apoderado: Alicia Lloreda Ricaurte

Oficio: 9450

ASUNTO Radicación: 0-66774

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

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:

Documentos estudiados:

- capítulo descriptivo, folios 5 a 144;
- capítulo reivindicatorio, folios 145 a 156;
- 1° examen de forma, folio 203;
- solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción mínima requerida, folios 164 a 198;
- Solicitud del examen de patentabilidad, folios 205 y 206.

Objeto de la invención:

El título de la invención es: "DERIVADOS DE AMINO TRIAZOLPIRIDINA".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos derivados de [1,2,4]triazol[1,5,a]piridina, que son ligandos de receptores de adenosina.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

La reivindicación 21, 22, no es claras, puesto que el encabezado no es congruente son el texto de la reivindicación, se encabeza como un compuesto y la parte caracterizante es una mezcla de uso y método terapéutico, lo cual es inaceptable en las reivindicaciones, un compuesto de se debe caracterizar técnicamente por su formula estructural con sus sustituyentes específicos, o por su nombre químico.

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	WO 9943678	02- sep-1999	Remedies/preventives parkinson disease
D2	WO9414812	07-jul-1994	Azole derivatives as adenosine antagonists.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

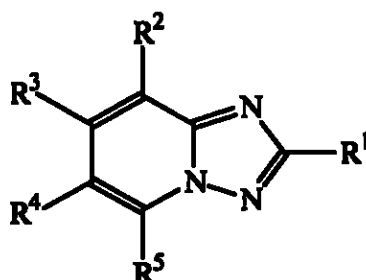
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

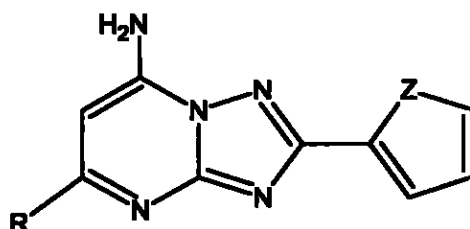
Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:
"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. 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".

La solicitud en estudio se refiere derivados de [1,2,4]triazol[1,5,a]piridina, que son ligandos de adenosina, los cuales tienen la fórmula I:

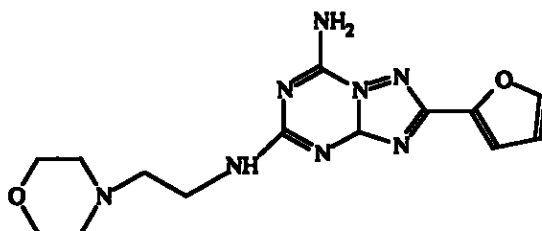


- La anterioridad D1 enseña compuestos de formula I, que tienen el mismo efecto farmacologico de la solicitud en estudio y tiene la fórmula:



Tal como se puede ver la única diferencia con los compuestos de la solicitud es el nitrógeno en la posición 5 de los anillos fusionados, el resto de sustituyentes y son iguales, y en ese aspecto es mas precisa la anterioridad. Por la diferencia en ese nitrógeno se considera nueva la presente solicitud.

- La anterioridad D2, enseña compuestos de especifica, que tienen el mismo efecto farmacológico de la solicitud en estudio:



Como se puede ver la diferencia con los compuestos de la solicitud es el los

nitrógenos en la posición 5 y 7 de los anillos fusionados, el resto de sustituyentes y son iguales, y en este aspecto es mas precisa esta anterioridad, por ser un compuesto específico. Por la diferencia en esos nitrógenos se considera nueva la presente solicitud.

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."

El documento D1 enseña los compuestos de formula (I), arriba escrita, y como se dijo la única diferencia es el nitrógeno en la porción del anillo de 6 miembros, y además se observa que se conserva el efecto terapéutico, o sea, la molécula se puede considerar análoga, con la de la solicitud en estudio, ya que el efecto es una propiedad inherente a las moléculas, por tal razón es predecible y obvia la posibilidad que tales sustancias al hacerse una pequeña modificación conserven sus cualidades farmacológicas, y no es un resultado inesperado que al conocer el efecto farmacológico, de una molécula grande se le haga un cambio pequeño conserve sus propiedades terapéuticas, por lo tanto se considera que no tiene nivel inventivo.

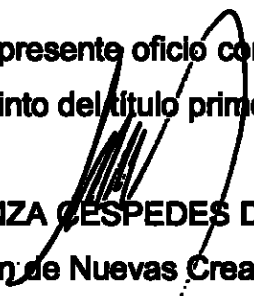
El documento D2 enseña un compuesto particular, arriba escrito, y como se observó la diferencia es de nitrógeno en la porción 5 y otro en la posición 7 de la porción de anillo de 6 miembros, y además se observa que es el mismo efecto terapéutico que se indica en la solicitud, o sea, la molécula de la solicitud en estudio se puede considerar análoga con la de la anterioridad D2, ya que el efecto de estas moléculas es ensañado en la anterioridad y es una propiedad inherente a las moléculas, por tal razón es predecible y obvia la posibilidad que tal sustancias al hacerse una pequeña modificación conserve sus cualidades farmacológicas, y no es un resultado inesperado que al conocer el efecto farmacológico, de una molécula grande se le haga un cambio pequeño conserve sus propiedades terapéuticas, por lo tanto se considera que no tiene 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

218
213

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 No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 12 OCT 2005

CONCEPTO TÉCNICO N° 1554	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202012
--------------------------	----------------------------------

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

219
214

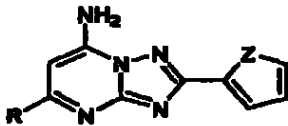


(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO99/43678
		(43) 国際公開日 1999年9月2日(02.09.99)

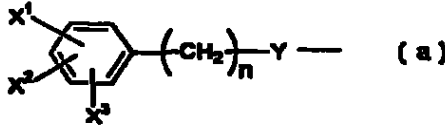
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00828	島田純一(SHIMADA, Junichi)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里98-1-305 Sizuoka, (JP)
(22) 国際出願日 1999年2月24日(24.02.99)	(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)
(30) 優先権データ 特願平10/41682 1998年2月24日(24.02.98) JP	(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸造工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)	添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 積木 浩(TSUMUKI, Hiroshi)[JP/JP] 〒590-0004 大阪府堺市北清水町1-2-13 Osaka, (JP) 中村明子(NAKAMURA, Akiko)[JP/JP] 〒941-0052 新潟県糸魚川市南押上1-8-6 Niigata, (JP) 塩崎幹男(SHIOZAKI, Shizuo)[JP/JP] 〒417-0852 静岡県富士市原田2162-9 Sizuoka, (JP) 市村通明(ICHIMURA, Michio)[JP/JP] 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Sizuoka, (JP) 桑名良寿(KUWANA, Yoshihisa)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-8 Sizuoka, (JP)	

(54)Title: REMEDIES/PREVENTIVES FOR PARKINSON'S DISEASE

(54)発明の名称 パーキンソン病の治療・予防剤



(1)



(a)

(57) Abstract

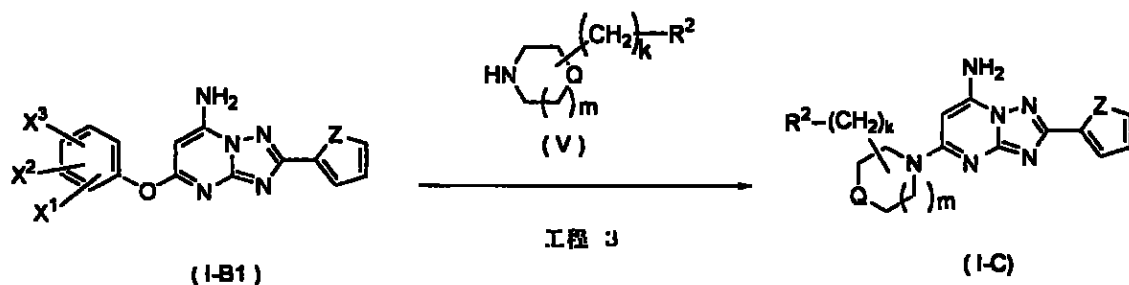
Drugs for treating and/or preventing diseases induced by the hypernergia of adenosine A_{2A} receptor such as Parkinson's diseases which contain as the active ingredient [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1) or physiologically acceptable salts thereof, wherein Z represents oxygen or sulfur; and R represents formula (a) (wherein Y represents oxygen, sulfur, etc.; n is an integer of from 0 to 5; and X¹, X², and X³ represent each hydrogen, halogeno, lower alkyl, etc.

D 1

メタン、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、又はこれらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはジメチルホルムアミド、又はテトラヒドロフランなどを用いることができる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は 1,8-ジアザビシクロ[4,5,0]ウンデセ-7-エン (DBU) などを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウム、炭酸カリウム、又は DBU を用いることができる。

ついで、化合物 (I V) を適当な溶媒に飽和した 1 当量～大過剰量、好ましくは大過剰量のアンモニアと反応させると化合物 (I-B) が得られる (工程 2)。溶媒としては水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、又はこれらの任意の混合物を用いることができ、好ましくはエタノール又はアセトニトリルなどを用いることができる。この反応は、例えば、0℃～100℃までの温度で約 10 分～50 時間程度で完了する。

<スキーム 2>

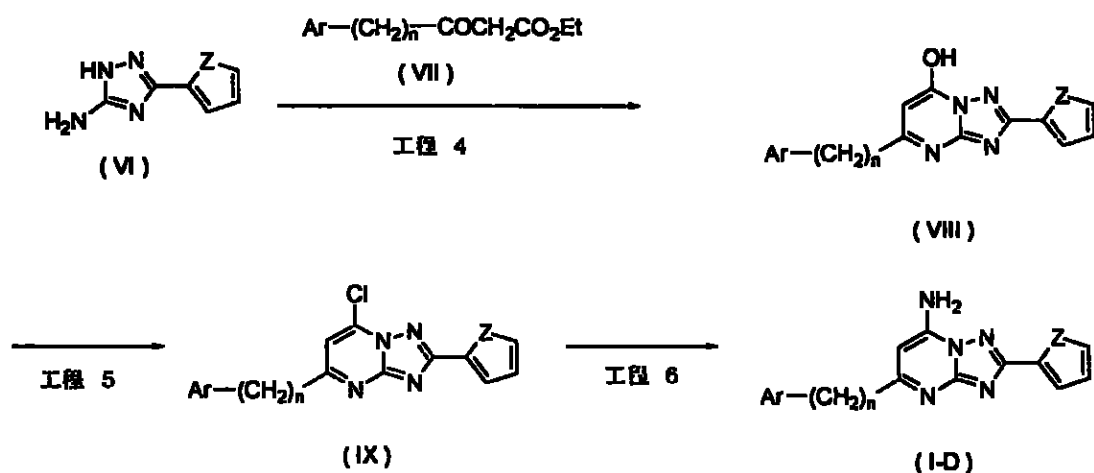


(スキーム中、k、m、Q、R²、及び Z は前記定義と同義である。)

化合物 (I-B) において X¹、X²、及び X³ がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はニトロ基である化合物 (I-B1) を 1 当量～大過剰量の化合物 (V) と反応させることにより、化合物 (I-C) を得ることができる (工程 3)。この反応は必要に応じて 1 ないし 10 当量の塩基の存在下に無溶媒又は不

活性溶媒中で行うことができ、例えば、0℃～200℃までの温度で約 10 分～50 時間程度で完了する。不活性溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、又はこれらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランなどを用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は DBU などを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウム又は DBU などを用いることができる。

<スキーム 3>



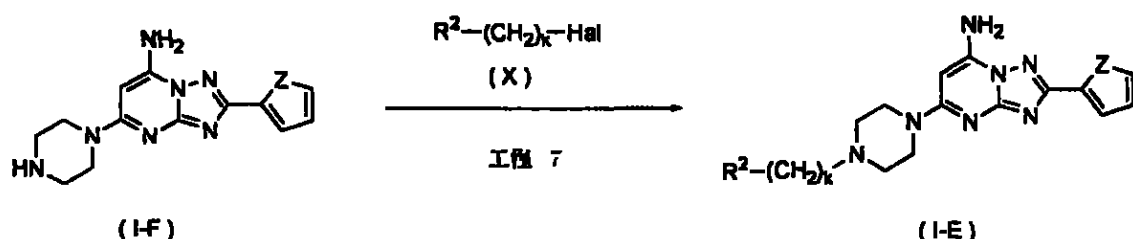
(スキーム中、Ar は X^1 、 X^2 、及び X^3 で置換されたフェニル基を示し、n 及び Z、並びに上記の X^1 、 X^2 、及び X^3 は前記定義と同義である。)

化合物 (VI) とほぼ当量の化合物 (VII) とを、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸などの酸性溶媒中、好ましくは酢酸中で、例えば、室温から加熱還流までの温度、好ましくは加熱還流下で 10 分～50 時間反応させることにより化合物 (VIII) を得ることができる (工程 4)。ついで、化合物 (VIII) をオキシ塩

222
217

化リン、塩化チオニルなどの塩素化剤、好ましくはオキシ塩化リンで処理することにより化合物 (I X) を得ることができる (工程 5)。この反応は無溶媒又は不活性溶媒中で行うことができ、1~5 当量のオキシ塩化リンを用いて、例えば室温~100℃までの温度で約 10 分~24 時間程度で完了する。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、又はこれらの任意の混合物などを用いることができる。つづいて、化合物 (I X) を適当な溶媒に飽和した 1 当量~大過剰量、好ましくは大過剰量のアンモニアと反応させることにより化合物 (I-D) を得ることができる (工程 6)。この反応は、例えば、0℃~100℃までの温度で約 10 分~50 時間程度で完了する。反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチルなど、好ましくはエタノール、アセトニトリル、又はこれらの任意の混合物などを用いることができる。

<スキーム 4>

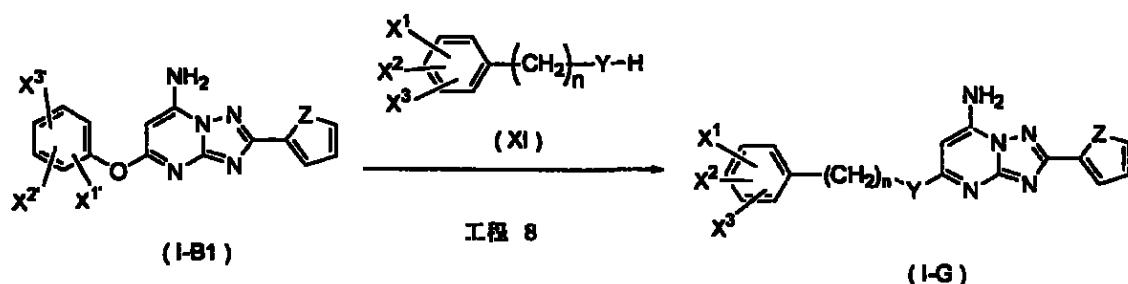


(スキーム中、Hal はハロゲン原子を示し、k、 R^2 、及び Z は前記定義と同義である。)

化合物 (I-F) を無溶媒又は不活性溶媒中で 1 ないし 20 当量の化合物 (X) と反応させることにより化合物 (I-E) を得ることができる (工程 7)。この反応は、必要に応じて 1~5 当量の塩基の存在下で行うことができ、例えば、0℃~150℃で約 10 分~50 時間程度で完了する。不活性溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピ

ロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、又はこれらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはジメチルホルムアミド、ピリジン、ジクロロメタンなどを用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU などを用いることができ、好ましくはトリエチルアミンなどを用いることができる。

<スキーム 5>



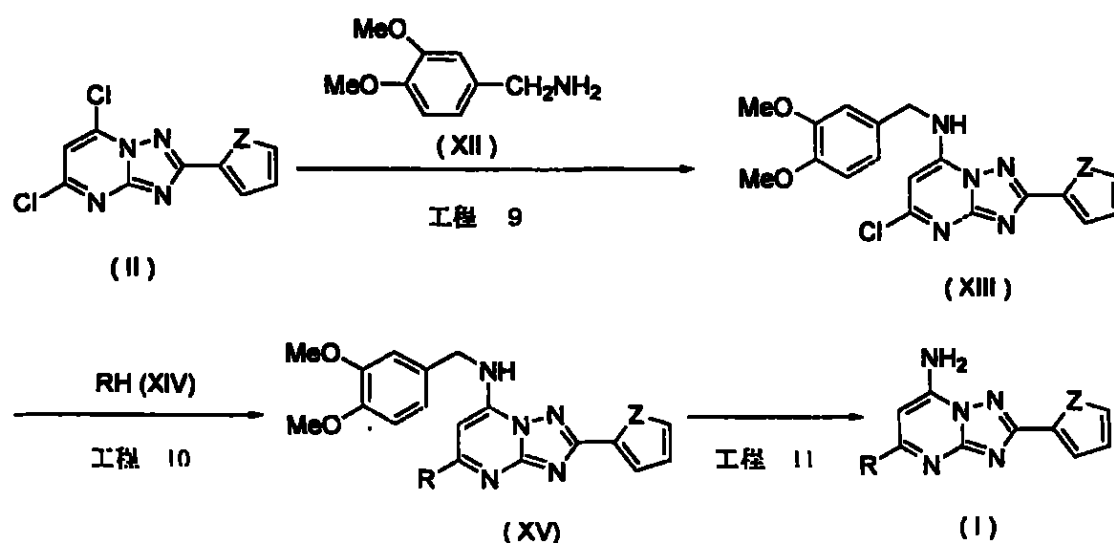
(スキーム中、 n 、 Y 、及び Z は前記と同意義を表す。化合物 (I-B1) における X^1 、 X^2 、及び X^3 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し、化合物 (XI) 及び化合物 (I-G) における X^1 、 X^2 、及び X^3 は前記式 (I) の定義と同義である。)

化合物 (I-B1) を 1 当量～大過剰量の化合物 (XI) と反応させることにより化合物 (I-G) を得ることができる。この反応は、例えば、無溶媒又は不活性溶媒中で、必要に応じて 1～5 当量の塩基の存在下に室温～200℃までの温度で行うことができ、約 10 分～50 時間程度で完了する。不活性溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、

酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノールなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、又はこれらの任意の混合物を用いることができる。塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は DBU などを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウムを用いることができる。

式 (I) で表される化合物は、また例えば、以下に示すスキームに開示された方法によっても製造することができる。

<スキーム 6>



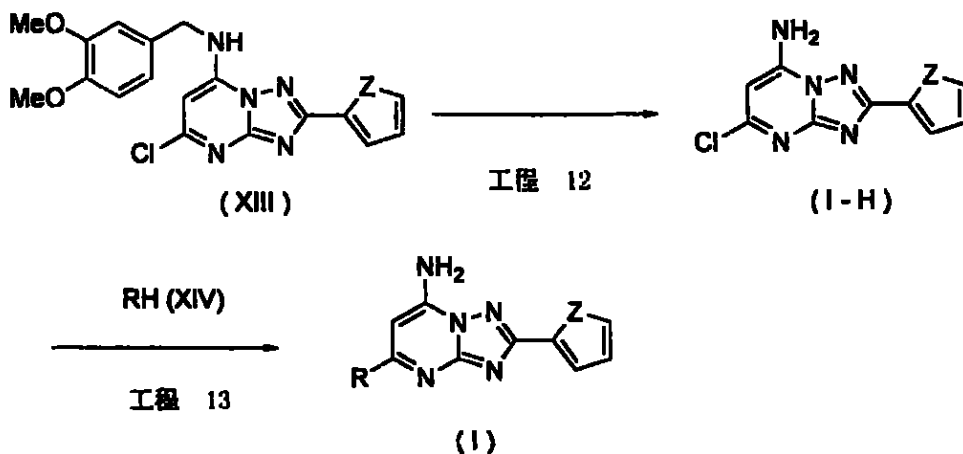
(スキーム中、Z 及び R は前記定義と同義である。)

化合物 (I) は、上記の工程 9、工程 10 及び工程 11 に従って製造することができる。すなわち、化合物 (I I) と 1~5 当量の 3,4-ジメトキシベンジルアミン (X I I) とを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常 0℃~100℃、好ましくは 0℃~室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (X I I I) を得ることができる (工程 9)。この反応は、場合によっては 0.1~5 当量、好ましくは 1 当量の塩基を添加してもよく、添加する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピ

リジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられる。また、反応に不活性な溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられ、これらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはエタノールまたはジメチルホルムアミド等を用いることができる。

次いで、化合物 (X I I I) と 1 当量～大過剰量、好ましくは 2～4 当量の RH (式中、R は前記定義と同義である。) で表される化合物 (X I V) とを、無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常室温～150℃で 10 分～24 時間反応させることにより化合物 (X V) を得ることができる (工程 10)。この反応は場合によっては 0.5～10 当量の、好ましくは 2～4 当量の塩基を添加させて行うのがよく、添加する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、好ましくは DBU、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが挙げられる。また、反応に不活性な溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられ、これらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはエタノール、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド等を

<スキーム 7>



(スキーム中、Z 及び R は前記定義と同義である。)

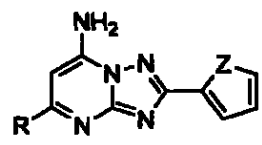
工程 9 で得られた化合物 (X I I I) を、工程 1 1 と同様の処理に付して化合物 (I-H) へ導き (工程 1 2)、化合物 (I-H) を用い、工程 1 0 と同様の操作を行うことにより化合物 (I) を得ることができる (工程 1 3)。

上記の各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学の分野で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどを用いて単離・精製することができる。また、製造中間体は特に精製することなく次の反応に供することもできる。式 (I) で表される化合物の塩を製造する場合には、上記反応工程において最終生成物が塩の形で得られる場合はそのまま精製すればよく、最終生成物が遊離形態の化合物として得られる場合には、この化合物を適当な溶媒に溶解又は懸濁させ、酸又は塩基を加えて塩を形成させた後に目的物を単離・精製すればよい。また、塩の形態で得られた最終生成物を遊離形態の化合物に変換した後、さらに目的の塩に変換してもよい。

上記式 (I) に包含される化合物のうち、本発明の医薬の有効成分として好適な化合物の具体例を以下の表 1 ～表 4 に示すが、本発明に用いられる化合物はこれらに限定されることはない (表中、Me はメチル基を示す)。

227
222

第 1 表



化合物番号	Z	R
4	O	
6	O	
8	O	
11	O	
12	O	
13	O	
14	O	
15	O	
16	O	
17	O	
18	O	

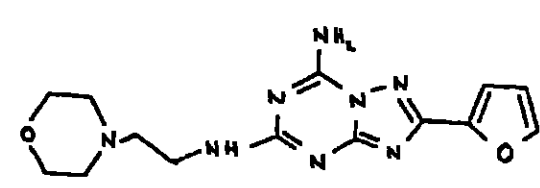
228
223



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 487/04, A61K 31/535 // (C07D 487/04, 251:00, 249:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 94/14812 (43) International Publication Date: 7 July 1994 (07.07.94)
(21) International Application Number: PCT/GB93/02525 (22) International Filing Date: 10 December 1993 (10.12.93) (30) Priority Data: 9226735.0 22 December 1992 (22.12.92) GB (71) Applicant: ZENECA LIMITED [GB/GB]; Imperial Chemical House, 9 Millbank, London SW1P 3JF (GB). (72) Inventor: JONES, Geraint; 16 Packsaddle Park, Prestbury, Cheshire SK10 4PU (GB). (74) Agent: HAY, Martin, Alexander; ICI Group Patents Services Department, P.O. Box 6, Shire Park, Bessemer Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1HD (GB).		(81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: AZOLE DERIVATIVES AS ADENOSINE ANTAGONISTS (57) Abstract 2-(2-Furyl)-5-[2-(morpholino)ethylamino][1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazine-7-amine and the pharmaceutically acceptable salts thereof, which are selective A₂ adenosine antagonists. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the compounds and processes for their preparation.  D2.		

Whereafter, when a pharmaceutically acceptable salt is required, it may be obtained, for example, by reacting a compound of formula I with the appropriate acid or base affording a physiologically acceptable ion or another conventional procedure.

As stated above, the compounds of the invention possess the property of antagonising one or more of the physiological actions of adenosine and are valuable in the treatment of diseases and medical conditions affecting the mammalian cardiac, peripheral and/or cerebral vascular systems, such as ischaemic heart disease (angina), peripheral vascular disease (claudication) and cerebral ischaemia. The compounds may also be useful in the treatment of migraine.

The effects of compounds of formula I as adenosine receptor antagonists may be demonstrated in one or more of the following standard in vitro and/or in vivo tests.

(a) A_{2a} Adenosine receptor affinity test

This test involves the ability of a test adenosine antagonist to displace the known adenosine mimetic agent [3H]-N-ethylcarboxamidoadenosine (NECA) from binding sites on membrane preparations derived from the rat phaeochromocytoma cell line PC 12 (available from the Beatson Institute, Glasgow). The basic procedure has been described by Williams et al. (J. Neurochemistry, 1987, 48(2), 498-502).

The membrane preparation is obtained as follows:
Frozen pellets of PC12 cells are washed twice with ice cold, buffered, physiological saline and the cells recovered by centrifugation (1500G) at 3°C. The separated cells are then suspended in hypotonic solution (distilled water), allowed to stand on ice for 30 minutes and are then carefully homogenized using a standard high-speed homogeniser with periodic ice-cooling to obtain a fine suspension. The homogenate is centrifuged (48000G) and the pellet is resuspended in 50 mM tris-HCl buffer, pH 7.4 containing adenosine deaminase (5 units/ml, Type VII from calf intestinal mucosa, available from Sigma Chemical Corporation, under reference no. A1280). The mixture is then incubated at 37°C. After 20 minutes, the reaction is terminated by dilution with ice-cold buffer and transfer onto ice. The material

obtained containing the cell membranes is recovered by centrifugation and washed by resuspension in buffer and recentrifugation. The pellet produced is then resuspended in ice-cold buffer using a hand-driven homogenizer. The resultant membrane suspension is frozen and stored under liquid nitrogen until required.

Binding studies are carried out in microtitre plates, the assay mixtures being buffered in 50 mM tris-HCl, pH 7.4 at room temperature. The test compound is dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) and then diluted with assay buffer to give the test solutions. [The final concentration of DMSO is not allowed to exceed 1% by volume, at which level it does not affect radioligand binding to the membrane receptor.] Incubations are performed at 30°C for 90 minutes in a total volume of 150 µl comprising the test solution or buffer (50 µl), tritiated NECA (50 µl) and membrane suspension (50 µl). After incubation, the samples are rapidly filtered over glass-fibre mats and the filter mats are washed to remove non-receptor-bound radioligand. Receptor-bound radioligand entrapped on the filter mats is then determined by liquid scintillation counting. Filtration and washing are carried out using a conventional vacuum filtration cell harvester.

The specific binding (defined as the difference between the total binding and the non-specific binding) in the presence of the particular test compound is determined and compared with the control value. Results are conveniently expressed as the negative logarithm of the concentration required to cause a 50% displacement of control specific binding (pIC_{50}).

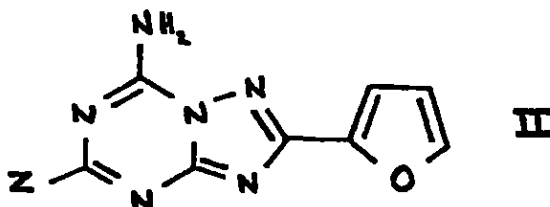
The compound of Example 1 herein shows a pIC_{50} of 7.6. Using the same test procedure, the known compound 1,3-dimethylxanthine typically shows a pIC_{50} of about 5.

(b) Guinea-pig Atrial Bradycardic Test

This test has also been described by Collis et al. (British J. Pharmacology, 1989, 97, 1274-1278) and involves the ability of a test compound to antagonise the bradycardic effect of the adenosine mimetic, 2-chloroadenosine, in a beating guinea-pig atrial preparation, an effect mediated via the adenosine receptor known as A_1 .

Claims

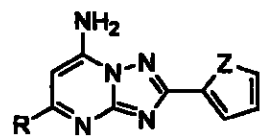
1. 2-(2-Furyl)-5-[2-(morpholino)ethylamino][1,2,4]triazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-7-amine, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.
2. A salt as claimed in claim 1, which is selected from a salt formed with hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, methanesulphonic, trifluoroacetic, oxalic, citric or maleic acid.
3. A compound as claimed in claim 1, which is selected from 2-(2-furyl)-5-[2-(morpholino)ethylamino][1,2,4]triazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-7-amine and 2-(2-furyl)-5-[2-(morpholino)ethylamino][1,2,4]triazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-7-amine, bis hydrochloride.
4. A compound as claimed in claim 1, which is 2-(2-furyl)-5-[2-(morpholino)ethylamino][1,2,4]triazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-7-amine.
5. A process for the preparation of 2-(2-furyl)-5-[2-(morpholino)ethylamino][1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-7-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises
(a) reacting a compound of the formula II



in which Z is a suitable leaving group, with N-(2-aminoethyl)-morpholine, or a salt thereof;

232
228

第 1 表



化合物番号	Z	R
4	O	
6	O	
8	O	
11	O	
12	O	
13	O	
14	O	
15	O	
16	O	
17	O	
18	O	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-88774

EDICTO No. 2913

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 1983 de 31-ENE-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "DERIVADOS DE AMINO TRIAZOLPIRIDINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de F.Hoffmann-La Roche AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 31 ENE 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO.


JAIME RUBIO ESCOBAR

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 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 21-FEB-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 2913

Este edicto se desfija hoy 06-MAR-2006 a las cinco (5:00 p.m.)