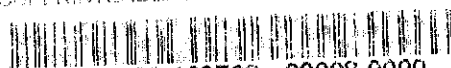


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-103708-00008-0000

Fecha: 2007-04-30 16:44:54 Dep: 2020 INVENTORIAS
Tra: 11 PATENTE IYII Eje: 379 FASENACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA RECUE Folios: 20

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref: Expediente No. 02.103.708

Solicitud de patente de invención titulada: "ANTAGONISTAS DE RECEPTORES
DE ADENOSINA A_{2A}."

Solicitante: SCHERING CORPORATION.

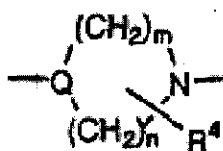
RESPUESTA AL OFICIO No. 1992 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 044,
DE FECHA 09 DE FEBRERO DE 2007.
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado sustituto de la sociedad solicitante, como consta en la sustitución de poder adjunta, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, compuesto por 14 reivindicaciones, incluye las siguientes modificaciones:

- Se limita la **Reivindicación 1**, de tal manera que el significado de Y puede ser solamente



- Se corrige la dependencia de la **Reivindicación 5**, haciéndola dependiente de la Reivindicación 1.
- Se adiciona la **Reivindicación 9** que reclama el compuesto específico 1-62 que se encuentra en la página 32 de la descripción.
- La antigua Reivindicación 9 se renumera como nueva **Reivindicación 10**.
- Se eliminan la antiguas **Reivindicaciones 10 y 15**.

Valga anotar que las anteriores modificaciones en ningún momento corresponden a una ampliación de la materia originalmente revelada por la presente solicitud, por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación de lo originalmente reclamado, cumpliendo así con lo dispuesto por el Artículo 34 de la Decisión 486.

2. a- En su concepto técnico No. 207, el Examinador objeta la claridad de las reivindicaciones de la presente invención con base en que:

- en la Reivindicación 2, no se define R^1 ;
- en la Reivindicación 3, no se establece el significado de Q, m, n y R^4 ;
- la Reivindicación 5 es dependiente de sí misma;
- en la Reivindicación 6 no se define el significado de R^5 y R^6 .

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la Reivindicación 3 no hace referencia directa a Q, m, n y R^4 , por lo tanto, no se entiende cómo el Examinador exige que dicha reivindicación debería contener el significado de tales términos.

ii) Ahora bien, deseo resaltar que las Reivindicaciones 2 a 9, que definen los compuestos de la invención, son reivindicaciones dependientes, lo que implica necesariamente que las características de la reivindicación de la cuál son dependientes (por ejemplo Reivindicación 1) están implícitamente incluidas en dichas reivindicaciones¹; por lo tanto, no es necesario incluir repetidamente dichas características.

Específicamente, en cuanto a los significados de R¹, R⁵ y R⁶, e incluso de Q, m, n y R⁴, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que tales términos se encuentran clara y completamente definidos en la Reivindicación 1.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 10, que reclama el uso de los compuestos de la Reivindicación 1, corresponde a materia no patentable.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no contiene reivindicaciones que reclamen usos.

4. a- El Examinador establece que los siguientes documentos afectarían la novedad y el nivel inventivo de la presente invención:

No.	Documento	Fecha
D1	WO 95/01356	12-01-1995
D2	WO 98/52568	26-11-1998
D3	US 6.935.964	10-08-1999

El Examinador argumenta que la materia de la presente invención no es diferente de lo revelado por las anterioridades D1 y D2, que enseñan compuestos derivados de 7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinas, con los mismos sustituyentes amina en la posición 5, aril en la posición 3 y aril o heteroaril en el alquileo de la posición 7. Por lo tanto, el Examinador concluye que la presente invención no es nueva por efecto de las divulgaciones hechas por D1 y D2.

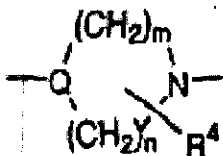
¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención (Manual Andino de Patentes). Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN: 9978-43-855-6. Sección 4.6.6.

Adicionalmente, el Examinador establece que D3 enseña compuestos en los que la única diferencia con los compuestos reivindicados por la presente invención está en los anillos fusionados al grupo fenilo sustituyente en la posición 7, pero sin embargo, la actividad biológica de ambos tipos de compuestos se mantiene.

El Examinador concluye que las anterioridades describieron el tipo de compuestos reivindicados y sus efectos sobre los receptores A_{2a} de adenosina. Igualmente, no se observa cuál es el aporte real al estado de la técnica. Así, el Examinador concluye que la presente invención no muestra ningún aporte al acervo tecnológico o salto cualitativo en la regla técnica.

b- i) Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador en cuanto a la novedad de la presente invención. Las anterioridades D1 y D2 no anticiparon en ningún momento los compuestos que se reclaman en esta solicitud, por lo tanto, su novedad no se ve afectada por dichas referencias.

Los compuestos más cercanos del arte previo (D1 y D2) a los compuestos que se reivindican en la presente invención, son aquellos donde la posición 7 del sistema 7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinas están sustituidos con un grupo $-(CH_2)_n$ -Het. Por el contrario, la presente invención proporciona compuestos en los que la posición 7 de dicho sistema se sustituye con un grupo $-X-Y-Z$, en donde la porción Y puede corresponder únicamente al grupo



esto es, estructuras tipo piperazinil o piridinil, que siempre están sustituidas con $-Z$ (posibilidad no contemplada en el arte previo). En conclusión D1 y D2 solamente se refieren a compuestos en los que Het es un grupo no sustituido.

Llamo la atención al hecho que para argumentar en contra de la novedad de una invención, debe comprobarse la existencia de anticipaciones en el estado de la técnica que contengan

explícitamente todas las características esenciales de la invención, tal como se definen en las reivindicaciones.²

En conclusión, la presente invención es nueva en tanto que el arte previo citado por el Examinador (D1 y D2) no anticipó compuestos que contemplaran la misma composición elemental y estructural.

de polámeros no se
ii) Igualmente, es importante resaltar que el objeto de la presente invención es el de proporcionar antagonistas selectivos de los receptores A_{2a} de adenosina, ya que estos antagonistas específicos muestran un perfil reducido de efectos adversos, con buenas propiedades antidepressivas, estimulación de las funciones cognitivas y mejoría de impedimentos motores.

Ahora bien, con base en las anterioridades citadas por el Examinador, en particular el documento D3 que específicamente se señaló afectaría el nivel inventivo de la presente invención, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido predecir, ni esperar con una expectativa razonable de éxito, que cambios estructurales sustanciales, como es por ejemplo la inclusión de sustituyentes adicionales en la posición 7 del sistema 7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinas, produjeran compuestos con actividad antagonista selectiva sobre los receptores A_{2a} de adenosina. Claramente, siguiendo las enseñanzas del arte previo (D1, D2 o D3), una persona medianamente versada en la materia estaría predispuesta a utilizar compuestos en los que el sistema 7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinas se encontrara sustituido en la posición 7 con grupos alquil-arilo o alquil-heteroarilo sin sustituir.

Toda persona medianamente versada en la materia sabe que, en cuanto a la interacción fármaco-receptor se refiere, pequeños cambios estructurales pueden conducir a enormes cambios funcionales, transformando o incluso eliminando la actividad biológica de una molécula, al alterar las interacciones moleculares con el receptor. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención no hubieran podido ser derivados de manera evidente del arte previo, pues los documentos D1, D2 y D3 no brindan indicaciones acerca de cómo modificaciones estructurales como las de la presente invención permitirían obtener compuestos antagonistas selectivos de los receptores de adenosina A_{2a}, para los que ensayos de adhesión mostraran valores de K_i preferiblemente comprendidos entre 0.3 y 2.0 nM³.

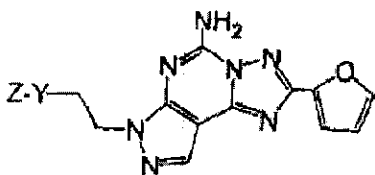
² Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 9.4.

³ Ver descripción de la invención, página 74, líneas 11 a 13.

222
8

NOTARIA 27 BOGOTÁ D.C.

La siguiente tabla muestra resultados de la actividad antagonista sobre los receptores de Adenosina A_{2a} de algunos de los compuestos preferidos de la presente invención (Compuestos A a F), en comparación con compuestos estructuralmente cercanos, como por ejemplo, en los que el grupo Z-Y- son grupos: p-nitrofenolato (Compuesto G) o p-aminofenolato (Compuesto H).



Compuesto	Z-Y-	A _{2a} Ki (nM)	Selectividad
Compuestos de la presente invención:			
A		1.6	343
B		0.8	301
C		1.8	910
D		1.4	1130
E		0.4	1736
F		2.5	136
Compuestos de comparación:			
G		8.6	6
H		7.5	68

La anterior tabla enseña claramente que la presencia de la estructura tipo piperazinil o piperidinil en los compuestos de la invención (sustituyente Y), es crucial en el objetivo de alcanzar niveles significativos de selectividad sobre los receptores de adenosina A_{2a}. Esta característica estructural, no puede derivarse de ninguna manera a partir de las enseñanzas del arte previo, por

OTARIA 27. BOGOTÁ

lo que evidentemente la presente invención resulta inventiva frente a los documentos D1 a D3 y proporciona ventajas visibles de selectividad frente a los compuestos de estado de la técnica.

3. Para terminar, deseo poner bajo su conocimiento el hecho que en relación con la invención de la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegios de patente en la Oficina Europea de Patentes: EP 1 283 839.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sí sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁵

De nuevo, aunque patentes otorgadas en otras jurisdicciones no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares.

⁴ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

⁵ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que "el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)" para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que "a partir de la "decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que..."
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que "para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de "acercamiento problema-solución" (problem and solution approach)".
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita "a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio".

2248

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

NOTARIA 27-1000

4. Según todo lo anterior, considero que las objeciones interpuestas por el Examinador en cuanto a la claridad, novedad y nivel inventivo de la solicitud, han sido superadas, cumpliendo a cabalidad con lo dispuesto por la Decisión 486, en consecuencia solicito respetuosamente que se proceda con la concesión del privilegio de patente.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. . 135.799 del C. S. de la J.

Anexos: Sustitución

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

225
x

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref:

Expediente No. 02.103.708

Solicitud de patente de invención titulada: "ANTAGONISTAS DE
RECEPTORES DE ADENOSINA A_{2A}."

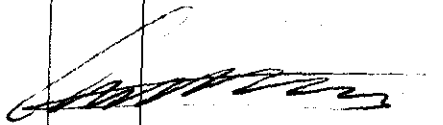
Solicitante: SCHERING CORPORATION.

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



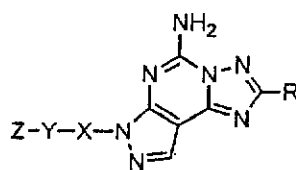
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

227
H

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (primer examen de fondo)

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y de derecho exclusivo:

1. Compuestos que tienen la fórmula estructural

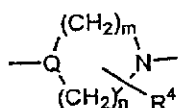


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R es R¹-furanilo, R¹-tienilo, R¹-piridilo, N-óxido de R¹-piridilo, R¹-oxazolilo, R¹⁰-fenilo, R¹-pirrolilo o cicloalquilo C₄-C₆;

X es alquileo C₂-C₆ o -C(O)CH₂-;

Y es



y

Z es R⁵-fenilo, R⁵-fenilalquilo(C₁-C₆), R⁵-heteroarilo, difenilmetilo, R⁶-C(O)-,

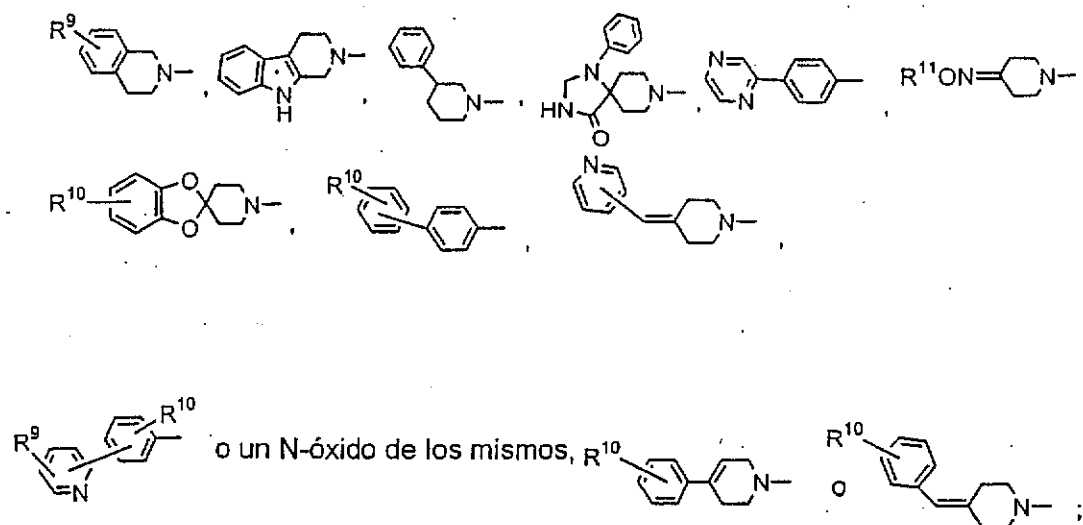
R⁶-SO₂-, R⁶-OC(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(S)-, , fenilo-CH(OH)-, o

fenilo-C(=NOR²)-, o cuando Q es , Z es también fenilamino o piridilamino;

228
X2

o

Z e Y conjuntamente son

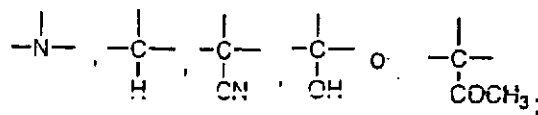


R^1 es de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-CF_3$, halógeno, $-NO_2$, $-NR^{12}R^{13}$, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , y alquilsulfonilo C_1-C_6 ;

R^2 y R^3 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

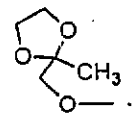
m y n son independientemente 2-3;

Q es

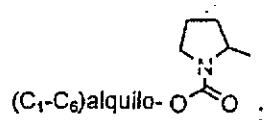


R^4 es 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , o dos sustituyentes R^4 en el mismo carbono pueden formar $=O$;

R^5 representa de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-CN$, di- $((C_1-C_6)alquil)amino$, $-CF_3$, $-OCF_3$, acetilo, $-NO_2$, hidroxilo $(C_1-C_6)alcoxi$, $(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alcoxi$, di- $((C_1-C_6)alcoxi)(C_1-C_6)alcoxi$, $(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alcoxi$, carboxilo $(C_1-C_6)alcoxi$, $(C_1-C_6)alcoxicarbonil(C_1-C_6)alcoxi$, $(C_3-C_6)cicloalquil(C_1-C_6)alcoxi$, di- $((C_1-C_6)alquilamino)(C_1-C_6)alcoxi$, morfolinilo, $(C_1-C_6)alquilo-SO_2-$, $(C_1-C_6)alquilo-SO-(C_1-C_6)alcoxi$, tetrahidropiraniolilo, $(C_1-C_6)alquilcarbonil(C_1-C_6)alcoxi$, $(C_1-C_6)alcoxicarbonilo$, $(C_1-C_6)alquilcarboniloxi(C_1-C_6)alcoxi$, $-SO_2NH_2$, fenoxi,

$(C_1-C_6)alquilo$
 $-C=NOR^2$,  o los sustituyentes R^5 adyacentes conjuntamente con $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$ o $-O-CF_2CF_2-O-$ y forman un anillo con los átomos de carbono a los cuales están unidos;

R^6 es $(C_1-C_6)alquilo$, R^5 -fenilo, R^5 -fenilo $(C_1-C_6)alquilo$, tienilo, piridilo, $(C_3-C_6)cicloalquilo$, $(C_1-C_6)alquilo-OC(O)-NH-(C_1-C_6)alquilo-$, di $((C_1-C_6)alquil)aminometilo$, o



R^7 es $(C_1-C_6)alquilo$, R^5 -fenilo o R^5 -fenilo $(C_1-C_6)alquilo$;

2350
19

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^7 y R^8 conjuntamente son $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q$, donde p y q son independientemente 2 ó 3 y A es un enlace, $-CH_2-$, $-S-$ o $-O-$, y forman un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^9 representa 1-2 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $-CF_3$ y $(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alcoxi$;

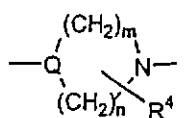
R^{10} es 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-CN$, $-NH_2$, alquilamino C_1-C_6 , di- $((C_1-C_6)alquil)amino$, $-CF_3$, $-OCF_3$ y $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6)alquilo$;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, alquenilo C_2-C_6 , alcoxi $C_1-C_6(C_1-C_6)alquilo$, di- $((C_1-C_6)alquil)amino(C_1-C_6)alquilo$, pirrolidinilo $(C_1-C_6)alquilo$ o piperidino $(C_1-C_6)alquilo$;

R^{12} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

R^{13} es $(C_1-C_6)alquilo-C(O)-$ o $(C_1-C_6)alquilo-SO_2-$.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual R es R^1 -furanilo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X es alqueno C_2-C_6 .
4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Y es



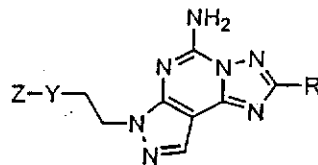
5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Q es $-\overset{|}{N}-$ o $-\overset{|}{CH}-$ m y n son cada uno 2, y R^4 es H.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual Z es R^5 -fenilo, R^5 -heteroarilo, $R^5-C(O)-$ o R^5-SO_2- .

231
X5

7. Un compuesto de la reivindicación 6, donde R^5 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi(C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi, y R^6 es R^5 -fenilo.

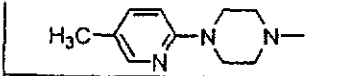
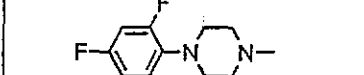
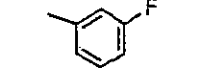
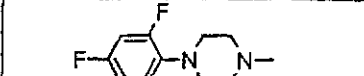
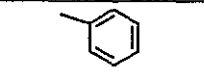
8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en compuesto de la fórmula



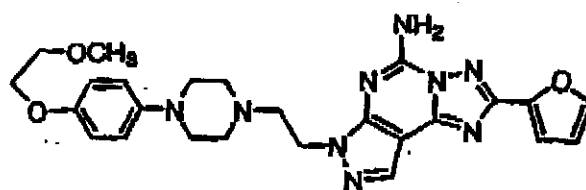
en la cual R y Z-Y son tal como se han definido en la tabla siguiente:

Z-Y-	R

232
X6

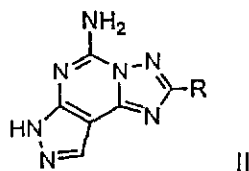
	
	
	

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento de preparar un compuesto de fórmula II



R es R¹-furanilo, R¹-tienilo, R¹-piridilo, N-óxido de R¹-piridilo, R¹-oxazolilo, R¹⁰-fenilo, R¹-pirrolilo o cicloalqueno C₄C₆; y

R¹ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, halógeno, -NO₂, -NR¹²R¹³, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, y alquilsulfonilo C₁-C₆;

R¹⁰ representa de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -CN, -NH₂, alquilamino C₁-C₆, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ y -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquilo;

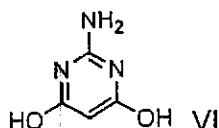
233
17

R^{12} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

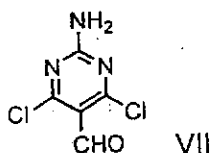
R^{13} es (C_1-C_6) alquilo-C(O)- o (C_1-C_6) alquilo-SO₂-;

que comprende

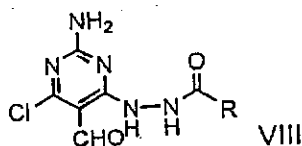
(1) tratar 2-amino-dihidroxipirimidina



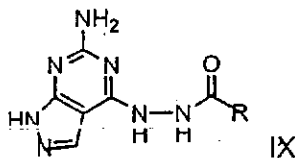
con POCl₃ en dimetilformamida para obtener 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carboxaldehído



(2) tratar carboxaldehído VII con una hidrazida de fórmula $H_2N-NH-C(O)-R$, donde R es tal como se ha definido anteriormente, para obtener

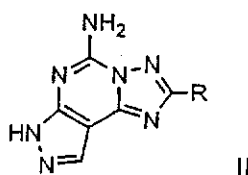


(3) tratar el intermediario de fórmula VIII con hidrato de hidrazina para formar un anillo pirazolo, obteniendo de esta manera el intermediario de fórmula IX



(4) formar el compuesto deseado de fórmula II mediante reordenamiento deshidratante.

12. Un procedimiento de preparar un compuesto de fórmula II



donde R es R¹-furanilo, R¹-tienilo, R¹-piridilo, N-óxido de R¹-piridilo, R¹-oxazolilo, R¹⁰-fenilo, R¹-pirrolilo o cicloalqueno C₄C₆; y

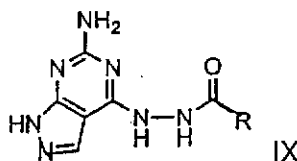
R¹ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, halógeno, -NO₂, -NR¹²R¹³, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, y alquilsulfonilo C₁-C₆;

R¹⁰ representa de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -CN, -NH₂, alquilamino C₁-C₆, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ y -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquilo;

R¹² es H o alquilo C₁-C₆; y

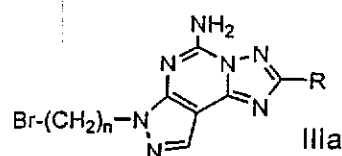
R¹³ es (C₁-C₆)alquilo-C(O)- o (C₁-C₆)alquilo-SO₂;

que comprende convertir un compuesto de fórmula IX



en el compuesto deseado de fórmula II mediante reordenamiento deshidratante.

13. Un procedimiento de preparar un compuesto de fórmula IIIa



donde R es R¹-furanilo, R¹-tienilo, R¹-piridilo, N-óxido de R¹-piridilo, R¹-oxazolilo, R¹⁰-fenilo, R¹-pirrolilo o cicloalqueno C₄C₆; y

R¹ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, halógeno, -NO₂, -NR¹²R¹³, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, y alquilsulfonilo C₁-C₆;

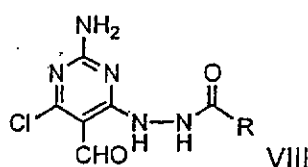
R¹⁰ representa de 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -CN, -NH₂, alquilamino C₁-C₆, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ y -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquilo;

R¹² es H o alquilo C₁-C₆; y

R¹³ es (C₁-C₆)alquilo-C(O)- o (C₁-C₆)alquilo-SO₂;

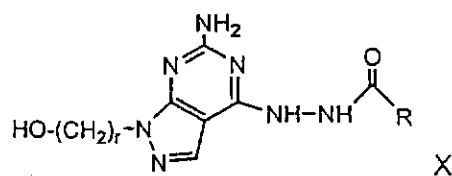
que comprende

(1) tratar un cloruro de fórmula VIII

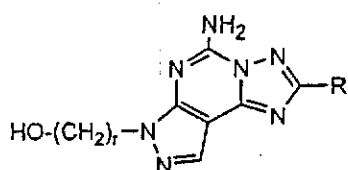


con una hidroxialquil hidrazina que tiene la fórmula HO-(CH₂)_r-NHNH₂, donde r es 2-6, para obtener

236
20



(2) ciclar el intermediario de fórmula X mediante reordenamiento de deshidratante para obtener el intermediario tricíclico de fórmula XI



(3) convertir el compuesto hidroxilo de fórmula XI al bromuro de fórmula IIIa.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con 1 a 3 de otros agentes útiles en el tratamiento de enfermedad de Parkinson en un portador farmacéuticamente aceptable.