

CAVELIER

AB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ED
CARRE
BOGOT



No. 05-053826-00005-0000

Fecha: 2009-04-24 11:00:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

347 3611
211 8650
700 4814
381 9660

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05053826
Asunto : Solicitud de patente para: "PROCESO PARA
PREPARAR 2,6-DIAMINO-4,5,6,7-TETRAHIDRO-
BENZOTIAZOL".
Solicitante : CIPLA LIMITED
Fecha de solicitud: Junio 2 de 2005.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 1108 notificado por fijación en lista del 30 de enero de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 1108 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Nivel Inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de la presente solicitud de patente, se ve afectado por los documentos EP0186087 (D1) y Allinger et al.(D2).

Su despacho enuncia:

- " La única deferencia con D1 es que esta solicitud menciona el paso de brominación en solución acuosa. Pero no parecen conceder un efecto técnico inesperado ya que el resultado final del procedimiento continúa siento tetrahidro-benzotiazol".
- "El problema técnico planteado en esta solicitud, es decir la necesidad de nuevos métodos de síntesis, se habían resuelto previamente mediante el procedimiento ya conocido

en D1. Por esta razón se considera que la brominación en medio acuoso reivindicada es evidente para una persona medianamente versada en la materia. Adicionalmente, puesto que D2 ya había revelado la brominación de ciclohexanona en medio acuoso, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los métodos de esta solicitud, por obvia combinación de estos dos documentos".

Con respecto a que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, mi representada desea señalar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo reivindicatorio la reivindicación 1 ha sido limitada incluyendo una nueva característica técnica, de acuerdo con lo divulgado en la antigua reivindicación 2, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.

Adicionalmente, la antigua reivindicación 19 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio, de tal manera que el nuevo capítulo reivindicatorio esta constituido por diecisiete (17) reivindicaciones.

Ahora bien, con respecto a la objeción formulada por falta de nivel inventivo, mi representada desea poner de presente que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada. Lo anterior, por cuanto a diferencia de la presente solicitud, en ninguno de los documentos citados por su Despacho D1 y D2 se revela específicamente un método en donde la brominación en solución acuosa se realiza sin aislar los compuestos brominados y mucho menos que lo anterior conduciría a una mejora inesperada en los resultados del proceso. Veamos:

3.1 Documento D1.

En el ejemplo 3 de D1, la 4-acetilamino-ciclohexanona es en primer lugar bromada con ácido acético glacial antes de ser condensada con tiourea. Sin embargo, el producto obtenido bajo estas condiciones no se encuentra lo suficientemente limpio para su posterior procesamiento y por tanto, antes de realizar la reacción divulgada en el Ejemplo 4, el producto tiene que ser purificado lavando los cristales precipitados obtenidos con una mezcla de acetona-agua. De tal manera que, en contraste con la presente solicitud, en el Ejemplo 4 de D1 se utiliza la sustancia

los resultados tal y como se revela en la presente invención, es claro que para una persona versada en la materia la presente invención no podía resultar obvia o derivarse de manera evidente del estado del arte. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente caso son D1 y D2. *¿aus?*

Por tanto la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Solicitud internacional.

Hemos notado que la objeción formulada por el Señor Examinador en el presente caso reproduce la objeción formulada a este mismo respecto a la solicitud internacional en el Informe de búsqueda Internacional.

Por lo tanto, llamamos la atención del Señor Examinador sobre el hecho de que la misma fue superada igualmente en el trámite internacional mediante la misma modificación acá efectuada, tal y como se puede observar en el Informe de Patentabilidad Preliminar.

Teniendo en cuenta lo anterior y toda vez que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

5. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 17 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por 2 reivindicaciones adicionales a la décimo quinta reivindicación (\$50.000).

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-12092-841-002-2
MGM\MGM\ID-148485\WPC12092
No. M-2009-148485\MGM

69



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: CIPLA LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de la India. Dirección: 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India Domicilio: Mumbai, India Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>05.053.826</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>09-27,572 y 09-27,573</u> Fecha: <u>14 de abril de 2009</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$50.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

REIVINDICACIONES

1. Un método para hacer 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol, el cual comprende: (i) Reaccionar bromo con una solución de 4-acetamida-ciclohexanona en agua para producir 2-bromo-4-acetamido-ciclohexanona; (ii) adicionar tiourea para producir 6-acetilamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol; (iii) adicionar una solución acuosa de ácido bromhídrico para producir 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol, y (iv) aislar la base de libre de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol, en donde el paso (iii) es realizado sin aislar el 6-acetilamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol producido en el paso (ii).
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde cualquiera tres pasos sucesivos de los pasos (i) a (iv) son realizados en un solo tanque de reacción.
3. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde los pasos (i) a (iv) son realizados en un solo tanque de reacción.
4. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende además, antes del paso (i), el paso de oxidar 4-acetamido-ciclohexanol para producir 4-acetamido-ciclohexanona.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, donde el paso de oxidar 4-acetamido-ciclohexanol para producir 4-acetamido-ciclohexanona (y al menos tres pasos sucesivos de los pasos (i) a (iv) son realizados en un solo tanque de reacción.)
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el paso (i) la solución 4-acetamido-ciclohexanona en agua y el bromo son combinados a una temperatura de 15 °C a 40 °C.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde, después de que el bromo y la solución de 4-acetamido-ciclohexanona han sido combinadas, la mezcla es calentada a una temperatura de 40 °C a 50 °C, y mantenida a esta o cerca de esta temperatura hasta que la bromonización es completa.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde en el paso (ii), la temperatura es incrementada a 70 °C a 90 °C.
9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el paso (iii) es realizado bajo condiciones de reflujo.
10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde después del paso (iii), pero antes del paso (iv), la mezcla de la reacción es enfriada a 5 °C a 20 °C, y luego neutralizada.
11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además el paso de resolver la 2,6-

71
diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol aislada en el paso (iv) en sus enantiomeros R (+) y S(-) y recuperar el enantiomero R (+) y/o S (-).

12. Un método de sintetizar pramipexol, que comprende los pasos de : preparar 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol por un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y convertirlo a pramipexol.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, donde el 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol es convertido en pramipexol por reacción con un haluro de propionil.
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, donde el 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol incluye el enantiomero R (+).
15. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, donde el 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol incluye el enantiomero S (-).
16. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, donde el 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol incluye una mezcla racémica.
17. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que incluye además el paso de resolver el pramipexol en sus enantiomeros R (+) y S (-) y recuperar el enantiomero R (+) y/o S(-).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,572
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05-053826-00005-0000

Fecha: 2009-04-24 11:00:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
	TOTAL :	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CADA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Qdo 12092 841-002-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,573
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05-053826- -00005-0000

Fecha: 2009-04-24 11:00:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	25,000.00
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

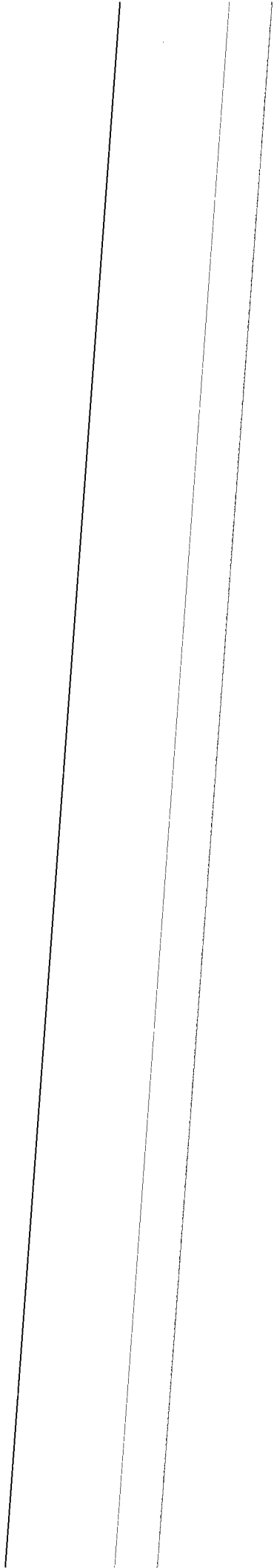
SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Celo 12092-8410072

9



United States Patent [19]

Griss, deceased et al.

[11] Patent Number: 4,731,374

[45] Date of Patent: Mar. 15, 1988

[54] **TETRAHYDRO-BENZTHIAZOLES, THE PREPARATION THEREOF AND THEIR USE AS INTERMEDIATE PRODUCTS OR AS PHARMACEUTICALS**

[75] **Inventors:** Gerhart Griss, deceased, late of Biberach, by Elisabeth Griss, legal representative; Rudolf Hurnaus, Biberach, all of Fed. Rep. of Germany; Walter Kobinger; Ludwig Pichler, both of Vienna, Austria; Rudolf Bauer, Wiesbaden, Fed. Rep. of Germany; Joachim Mierau, Mainz, Fed. Rep. of Germany; Dieter Hinzen, Zornheim, Fed. Rep. of Germany; Gunter Schingnitz, Kreuznach, Fed. Rep. of Germany

[73] **Assignee:** Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss, Fed. Rep. of Germany

[21] **Appl. No.:** 810,947

[22] **Filed:** Dec. 19, 1985

[30] **Foreign Application Priority Data**

Dec. 22, 1984 [DE] Fed. Rep. of Germany 3447075
Mar. 13, 1985 [DE] Fed. Rep. of Germany 3508947

[51] **Int. Cl.⁴** A61K 31/425; C07D 277/82

[52] **U.S. Cl.** 514/367; 514/212;
514/231; 514/321; 540/603; 544/135; 546/198;
548/161; 548/163; 548/164

[58] **Field of Search** 548/161, 163, 164;
514/367

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,337,343 6/1982 Maillard et al. 548/152

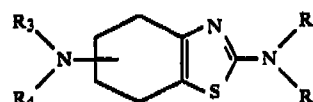
FOREIGN PATENT DOCUMENTS

21940 1/1981 European Pat. Off. 514/367
0044443 1/1982 Fed. Rep. of Germany .
812512 4/1959 United Kingdom 548/161

Primary Examiner—Mary E. Ceperley
Attorney, Agent, or Firm—David E. Frankhouser; Alan R. Stempel; Mary Ellen M. Timbers

[57] **ABSTRACT**

This invention relates to new tetrahydrobenzthiazoles of general formula



wherein

R₁ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an alkenyl or alkynyl group, an alkanoyl group, a phenyl alkyl or phenyl alkanoyl group, while the above mentioned phenyl nuclei may each be substituted by 1 or 2 halogen atoms,

R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl group,

R₃ represents a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl group, an alkenyl or alkynyl group, an alkanoyl group, a phenyl alkyl or phenyl alkanoyl group, while the phenyl nucleus may be substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms,

R₄ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an alkyl or alkenyl group, or

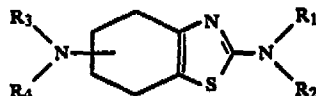
R₃ and R₄ together with the nitrogen atom between them represent a pyrrolidino, piperidino, hexamethyleneimino or morpholino group, the enantiomers and the acid addition salts thereof.

The compounds of general formula I above in which one of the groups R₁ or R₃ or both groups R₁ and R₃ represent an acyl group are valuable intermediate products for preparing the other compounds of general formula I which have valuable pharmacological properties. The new compounds may be prepared using methods known per se.

9 Claims, No Drawings

**TETRAHYDRO-BENZTHIAZOLES, THE
PREPARATION THEREOF AND THEIR USE AS
INTERMEDIATE PRODUCTS OR AS
PHARMACEUTICALS**

This invention relates to new tetrahydro-benz-thiazoles of general formula



the enantiomers and acid addition salts thereof, particularly the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof with inorganic or organic acids, and processes for preparing them.

Compounds of general formula I wherein R₁ or R₃ or both groups R₁ and R₃ represent an acyl group are valuable intermediate products for preparing other compounds of general formula I which have valuable pharmacological properties, particularly an effect on the central nervous system and/or the circulation.

In general formula I above

R₁ represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl or alkynyl group each having 3 to 6 carbon atoms, an alkanoyl group having 1 to 6 carbon atoms, a phenyl alkyl or phenyl alkanoyl group having 1 to 3 carbon atoms in the alkyl part, whilst the above mentioned phenyl nuclei may be substituted by 1 or 2 halogen atoms,

R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms,

R₃ represents a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 7 carbon atoms, a cycloalkyl group having 3 to 7 carbon atoms, an alkenyl or alkynyl group having 3 to 6 carbon atoms, an alkanoyl group having 1 to 7 carbon atoms, a phenyl alkyl or phenyl alkanoyl group having 1 to 3 carbon atoms in the alkyl part, whilst the phenyl nucleus may be substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms,

R₄ represents a hydrogen atom, an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms, an alkenyl or alkynyl group having 3 to 6 carbon atoms or

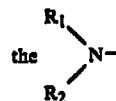
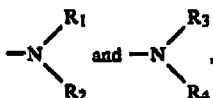
R₃ and R₄ together with the nitrogen atom between them represent a pyrrolidino, piperidino, hexamethyleneimino or morpholino group.

Preferred compounds of general formula I above are those wherein the group



is in the 5 or 6-position.

As examples of the definitions of the groups



5

10

15

20

25

30

35

40

45

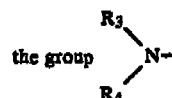
50

55

60

65

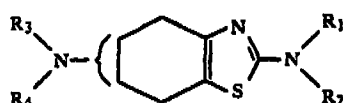
group represents an amino, methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert.butylamino, n-pentylamino, isoamylamino, n-hexylamino, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, di-n-butylamino, methyl-ethylamino, methyl-n-propylamino, methyl-isopropylamino, ethyl-isopropylamino, allylamino, buten-2-ylamino, hexen-2-ylamino, N-methyl-allylamino, N-ethyl-allylamino, N-n-propyl-allylamino, N-n-butyl-allylamino, propargylamino, N-methyl-propargylamino, N-n-propyl-propargylamino, formylamino, acetylamino, propionylamino, butanoylamino, hexanoylamino, N-methyl-acetylamino, N-allyl-acetylamino, N-propargyl-acetylamino, benzylamino, N-methyl-benzylamino, 2-chloro-benzylamino, 4-chloro-benzylamino, 4-fluoro-benzylamino, 3,4-dichloro-benzylamino, 1-phenylethylamino, 2-phenylethylamino, 3-phenyl-n-propylamino, benzoylamino phenacetylamino or 2-phenylpropionylamino group and



may represent an amino, methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert.butylamino, n-pentylamino, isoamylamino, n-hexylamino, n-heptylamino, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, Di-n-butylamino, methyl-ethylamino, methyl-n-propylamino, methyl-isopropylamino, ethyl-isopropylamino, allylamino, buten-2-ylamino, hexen-2-ylamino, diallylamino, N-methyl-allylamino, N-ethyl-allylamino, N-n-propyl-allylamino, N-n-butyl-allylamino, propargylamino, butin-2-ylamino, hexin-2-ylamino, dipropargylamino, N-methyl-propargylamino, N-ethyl-propargylamino, cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino, cyclohexylamino, cycloheptylamino, N-methyl cyclohexylamino, N-ethyl-cyclohexylamino, formylamino, acetylamino, propionylamino, butanoylamino, pentanoylamino, hexanoylamino, heptanoylamino, N-methyl-acetylamino, N-ethyl-acetylamino, N-n-propyl-acetylamino, N-allyl-acetylamino, benzoylamino, fluorobenzoylamino, chlorobenzoylamino, bromobenzoylamino, phenylacetamino, 2-phenylpropionylamino, N-methyl-benzoylamino, N-ethyl-chlorobenzoylamino, Di-chlorobenzoylamino, N-cyclohexyl-acetylamino, benzylamino, chlorobenzylamino, bromobenzylamino, 1-phenylethylamino, 2-phenylethylamino, 2-phenyl-n-propylamino, 3-phenyl-n-propylamino, N-methyl-benzylamino, N-ethyl-benzylamino, N-ethyl-chlorobenzylamino, N-ethyl-2-phenylethylamino, N-acetyl-benzylamino, N-acetyl-chlorobenzylamino, N-allyl-benzylamino, N-allyl-chlorobenzylamino, pyrrolidino, piperidino, hexamethyleneimino or morpholino group.

Particularly preferred compounds of general formula I are, however, the compounds of general formula Ia

3



(Ia)

5

wherein

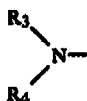
R₁ represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, an allyl, benzyl, 2-chloro-benzyl, 4-chloro-benzyl, 3,4-dichloro-benzyl or phenylethyl group,

R₂ represents a hydrogen atom, a methyl or ethyl group,

R₃ represents a hydrogen atom, an alkyl group which 1 to 6 carbon atoms, an allyl, propargyl, benzyl, chloro-benzyl, phenylethyl, cyclopentyl or cyclohexyl group,

R₄ represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms or an allyl group or

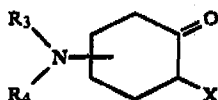
R₃ and R₄ together with the nitrogen atom between them represent a pyrrolidino, piperidino, hexamethyleneimino or morpholino group, but particularly the compounds wherein the group



is in the 6-position, and the acid addition salts thereof, particularly the pharmaceutically acceptable acid additional salts.

According to the invention the new compounds are obtained by the following methods:

(a) Reacting a cyclohexanone of general formula



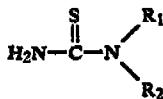
(II)

wherein

R₃ and R₄ are as hereinbefore defined and

X represents a nucleophilically exchangeable group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom,

with a thiourea of general formula



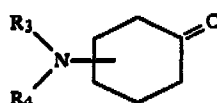
(III)

wherein R₁ and R₂ are as hereinbefore defined.

The reaction is carried out in a melt or in a solvent or mixture of solvents such as water, ethanol, water/ethanol, pyridine, dioxan, dioxan/water, glacial acetic acid, tetrahydrofuran or dimethylformamide, conveniently at temperatures of between 0° and 150° C., preferably at temperatures of between 20° and 100° C. and optionally in the presence of a base, e.g. sodium hydroxide solution, sodium acetate, pyridine, triethylamine or N-ethyl-diisopropylamine. The compounds of general formula II used as starting materials need not be isolated.

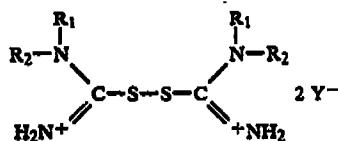
(b) Reacting a compound of general formula

4



(IV)

wherein R₃ and R₄ are as hereinbefore defined, with a formamidine disulfide of general formula



(V)

wherein

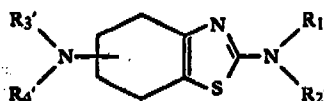
R₁ and R₂ are as hereinbefore defined and

Y⁻ represents an anion of an inorganic or organic acid.

The reaction is preferably carried out in a melt or in a high-boiling solvent such as glycol, dimethylformamide, diphenylether or dichlorobenzene, conveniently at temperatures of between 25° and 200° C., preferably at temperatures of between 70° and 150° C.

(c) In order to prepare compounds of general formula I wherein at least one of the groups R₁, R₂, R₃ or R₄ represents a hydrogen atom;

splitting off a protecting group from a compound of general formula



(VI)

wherein

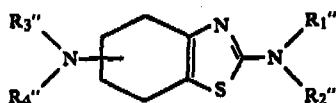
at least one of the groups R₁', R₂', R₃' or R₄' represents a protecting group for an amino group such as an acyl or alkoxycarbonyl group, e.g. an acetyl, propionyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl group, or R₁' and R₂' or R₃' and R₄' together with the nitrogen atom between them represent an imido group, e.g. the phthalimido group, and

The other groups R₁, R₂, R₃ or R₄ have the meanings given for R₁ to R₄ hereinbefore, with the exception of the acyl groups mentioned hereinbefore.

The splitting off of a protecting group is preferably carried out by hydrolysis in the presence of a base such as sodium hydroxide solution or potassium hydroxide solution or in the presence of an acid such as hydrochloric or sulphuric acid in an aqueous solvent such as water/ethanol, water/dioxan or water/tetrahydrofuran at temperatures of between 50° and 150° C., preferably at the boiling temperature of the reaction mixture. An imido group such as the phthalimido group used as a protecting group is preferably split off with hydrazine in a solvent such as water, water/ethanol or water/dioxan at the boiling temperature of the solvent used.

(d) In order to prepare compounds of general formula I wherein at least one of the groups R₁, R₂, R₃ or R₄ represents one of the above-mentioned alkyl, or phenyl-alkyl group:

Reduction of a compound of general formula



wherein

at least one of the groups R_1'' , R_2'' , R_3'' or R_4'' represents one of the acyl or phenylacyl groups mentioned hereinbefore and

the other groups have the meanings given for R_1 , R_2 , R_3 and R_4 hereinbefore,

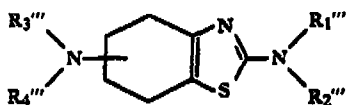
with a metal hydride in a solvent.

The reduction is carried out in a suitable solvent such as diethylether, tetrahydrofuran, glycoldimethylether or dioxan with a metal hydride, e.g. with a complex metal hydride such as lithium aluminium hydride, at temperatures of between 0° and 100° C., but preferably at temperatures of between 20° and 80° C.

In order to prepare compounds of general formula I wherein one of the groups R_3 or R_4 represents one of the acyl groups mentioned hereinbefore, it is particularly advantageous to carry out the reaction with lithium aluminium hydride at temperatures of between 0° and 30° C., preferably at ambient temperature.

(e) In order to prepare compounds of general formula I wherein at least one of the groups R_1 , R_2 , R_3 or R_4 represents one of the alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl or phenylalkyl groups mentioned hereinbefore:

Reacting a compound of general formula



wherein

at least one of the groups R_1''' , R_2''' , R_3''' or R_4''' represents a hydrogen atom and the other groups R_1''' , R_2''' , R_3''' or R_4''' have the meanings given for R_1 to R_4 hereinbefore,

with a compound of general formula



wherein R_5 represents one of the alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl or phenylalkyl groups mentioned for R_1 to R_4 hereinbefore and Z represents a nucleophilically exchangeable group such as a halogen atom or a sulfonic acid group, e.g. a chlorine, bromine or iodine atom, a methoxysulfonyloxy or p-toluenesulfonyloxy group, or Z together with an adjacent hydrogen of the group R_5 represents an oxygen.

The reaction is carried out in a solvent such as water, methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dioxan, acetone, acetonitrile or dimethylsulfoxide with an alkylating agent such as methyl iodide, dimethylsulfate, ethyl bromide, diethylsulfate, allyl iodide, benzyl bromide, 2-phenylethyl bromide or methyl-p-toluenesulfonate, optionally in the presence of a base such as sodium hydroxide solution, potassium carbonate, sodium hydride, potassium-tert.butoxide or triethylamine, conveniently at temperature of between -10° and 50° C., but preferably at temperatures of between 0° and 30° C. However, the reaction may also be carried out without a solvent.

Alkylation of the nitrogen atom may also be effected using formaldehyde/formic acid at elevated temperatures, e.g. at the boiling temperature of the reaction

VII

mixture, or with a corresponding carbonyl compound and a complex metal hydride such as sodiumborohydride or sodiumcyanoborohydride in a solvent such as water/methanol, ethanol, ethanol/water, dimethylformamide or tetrahydrofuran at temperatures of between 0° and 50° C., but preferably at ambient temperature.

If according to the invention a compound of general formula I is obtained wherein at least one of the groups R_1 , R_2 , R_3 or R_4 represents a hydrogen atom, this may be converted by corresponding acylation into a corresponding compound of general formula I wherein at least one of the groups R_1 , R_2 , R_3 or R_4 represents one of the acyl groups mentioned herein before.

The subsequent acylation is appropriately carried out in a solvent such as methylene chloride, chloroform, carbontetrachloride, ether, tetrahydrofuran, dioxan, glacial acetic acid, benzene, toluene, acetonitrile or dimethylformamide, optionally in the presence of an acid-activating agent or a dehydrating agent, e.g. in the presence of ethyl chloroformate, thionylchloride, N,N-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexyl carbodiimide/N-hydroxysuccinimide, N,N'-carbonyldiimidazole or N,N'-thionyl diimidazole or triphenylphosphine/carbontetrachloride, or an agent which activates the amino group, e.g. phosphorus trichloride, and optionally in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate or a tertiary organic base such as triethylamine or pyridine, which may simultaneously be used as solvent, at temperatures of between -25° C. and 250° C., but preferably at temperature of between -10° C. and the boiling temperature of the solvent used. The reaction may also be carried out without a solvent and furthermore any water formed during the reaction may be removed by azeotropic distillation, e.g. by heating with toluene using a water separator, or by adding a drying agent such as magnesium sulphate or molecular sieve.

The compounds of general formula I have at least one chiral center and can, therefore, exist in the form of various stereoisomers. The invention embraces all of these stereoisomers and mixtures thereof. Mixtures of these stereoisomers can be resolved by conventional methods, e.g. by column chromatography on a chiral phase, by fractional crystallisation of the diastereomeric salts or by column chromatography of their conjugates with optically active auxiliary acids such as tartaric acid, O,O-dibenzoyl-tartaric acid, camphor acid, camphorsulfonic acid or α -methoxy-phenylacetic acid.

The compounds may also be converted into the acid addition salts thereof, particularly the pharmaceutically acceptable acid addition salts with inorganic or organic acids. Suitable acids for this include, for example, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, lactic, citric, tartaric, succinic, maleic or fumaric acid.

The compounds of general formulae II to IX used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained using methods known from the literature.

Thus, for example, a compound of general formula II is obtained by halogenation of the corresponding cyclohexanone, which is in turn prepared by oxidation of the corresponding cyclohexanol and optional subsequent alkylation and/or acylation.

The compounds of general formulae VI, VII and VIII used as starting materials are obtained by conden-

26
77

4.7 ml of 36% of hydrobromic acid in glacial acetic acid and then a solution of 1.0 ml (0.02 Mol) of bromine in 12 ml of glacial acetic acid is added dropwise with cooling. The mixture is then concentrated by evaporation in vacuo and the residue is triturated several times with diethylether. The ether extracts are discarded and the residue is dissolved in 50 ml of ethanol. After 3.04 g (40 mMol) of thiourea have been added the mixture is refluxed for 5 hours. It is then concentrated by evaporation, made alkaline with sodium hydroxide solution and extracted with chloroform. After drying and concentration of the extracts, the residue is purified by column chromatography on silica gel (eluant: chloroform/methanol = 1/1). Then the base (mp: 191° C.) is dissolved in acetone and converted into the dihydrochloride with isopropanolic hydrochloric acid.

Yield: 1.09 g (20% of theory),

M.p.: 272° C.

Calculated: C, 40.00; H, 6.34; N, 15.55; Cl, 26.24. Found: C, 39.63; H, 6.55; N, 15.31; Cl, 26.29.

The following tetrahydrobenzthiazoles were prepared analogously to Example 1 from the corresponding ketones:

2-Amino-6-diethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 25% of theory,

M.p.: 182°-183° C.

Calculated: C, 58.62; H, 8.49; N, 18.64. Found: C, 58.65; H, 8.72; N, 18.50.

2-Amino-6-piperidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 13% of theory,

M.p.: 280° C.

Calculated: C, 46.45; H, 6.82; N, 13.55; Cl, 22.85. Found: C, 46.37; H, 6.75; N, 13.41; Cl, 22.95.

2-Amino-6-pyrrolidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 24.4% of theory,

M.p.: 204°-206° C.

Calculated: C, 59.15; H, 7.67; N, 18.81. Found: C, 59.50; H, 7.74; N, 18.95.

2-Amino-6-diallylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dichloride

Yield: 19% of theory,

M.p.: 242° C.

Calculated: C, 48.44; H, 6.56; N, 13.03; Cl, 22.00. Found: C, 47.90; H, 6.49; N, 12.95; Cl, 22.21.

2-Amino-6-[N-(4-chloro-benzyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 35% of theory,

M.p.: 146° C.

Calculated: C, 57.23; H, 5.49; N, 14.30; Cl, 12.06. Found: C, 56.93; H, 5.56; N, 13.86; Cl, 12.04.

2-Amino-6-[N-(4-chloro-benzyl)-methylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 36% of theory,

M.p.: 163° C.

Calculated: C, 58.69; H, 5.89; N, 13.64; Cl, 11.51. Found: C, 58.50; H, 5.94; N, 13.49; Cl, 11.55.

2-Amino-6-[N-(4-chloro-benzyl)-ethylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 49% of theory,

M.p.: 258° C. (decomposition).

Calculated: C, 48.67; H, 5.61; N, 10.64; Cl, 26.94. Found: C, 48.30; H, 5.85; N, 10.57; Cl, 26.97.

2-Amino-6-[N-allyl-N-(4-chloro-benzyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 46.5% of theory,

M.p.: 240° C. (decomposition).

Calculated: C, 50.19; H, 5.45; N, 10.33; Cl, 26.14. Found: C, 49.84; H, 5.68; N, 9.97; Cl, 26.04.

2-Amino-6-hexamethyleneimino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 15.4% of theory,

M.p.: 295° C. (decomposition).

Calculated: C, 48.17; H, 7.14; N, 12.95; Cl, 21.86. Found: C, 47.90; H, 7.34; N, 12.44; Cl, 21.64.

2-Allylamino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Prepared from 4-dimethylamino-cyclohexanone by bromination and subsequent reaction with allylthiourea.

Yield: 64% of theory,

M.p.: 248° C.

Calculated: C, 46.45; H, 6.82; N, 13.54; Cl, 22.85. Found: C, 46.30; H, 7.00; N, 13.29; Cl, 22.99.

2-Amino-5-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Prepared from 3-dimethylamino-cyclohexanone.

Yield: 33% of theory,

M.p.: 194° C.

Calculated: C, 40.00; H, 6.34; N, 15.55; Cl, 26.24. Found: C, 39.74; H, 6.37; N, 15.15; Cl, 25.96.

2-Amino-5-morpholino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Prepared from 3-morpholino-cyclohexanone.

Yield: 7.4 g (20% of theory),

M.p.: 237°-238° C.

Calculated: C, 42.31; H, 6.13; N, 13.46. Found: C, 42.00; H, 6.29; N, 13.13.

EXAMPLE 2

2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

(a) (4-(Phthalimido)-cyclohexanol

75.5 g (0.5 Mol) of 4-aminocyclohexanolhydrochloride and 74.0 g (0.5 Mol) of phthalic acid anhydride are mixed with 65 g (0.5 Mol) of ethyl-diisopropyl-amine and 1000 ml of toluene and boiled for 36 hours with a water separator. Then water is added, the toluene phase is separated off and the aqueous phase is extracted several times with chloroform. The organic phases are combined, dried and concentrated. The concentration residue is recrystallised from isopropanol.

Yield: 95 g (77.8% of theory),

M.p.: 175°-176° C.

(b) 4-(Phthalimido)-cyclohexanone

95 g (0.388 Mol) of 4-(phthalimido)cyclohexanol are dissolved in 600 ml of chloroform and, after the addition of 450 ml of water and 120 ml of sulfuric acid, 90 g (0.3 Mol) of potassium dichromate are added in batches. The internal temperature of the mixture is maintained at between 25° and 30° C. by slight cooling. The mixture is stirred for a further 3 hours, then the chloroform phase

is separated off and the mixture extracted twice more with chloroform. After drying and concentration of the extracts 82 g (86.9% of theory) are obtained.

(c)

2-Amino-6-phthalimido-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol
48.6 g (0.2 Mol) of 4-(phthalimido)cyclohexanone are brominated analogously to Example 1 with 32 g (0.2 Mol) of bromine and then converted with thiourea into the 2-amino-6-phthalimido-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol.

Yield: 30 g (50% of theory),
M.p.: 244°-246° C. (decomposition)
Calculated: C, 60.18; H, 4.38; N, 14.04. Found: C, 60.05; H, 4.25; N, 13.95.

(d)

2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

9.5 g (31.7 mMol) of 2-amino-6-phthalimido-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole are suspended in 100 ml of ethanol and, after the addition of 1.8 g (36 mMol) of hydrazine hydrate, refluxed for 2 hours. The mixture is then concentrated and purified by column chromatography on silica gel using methanol as eluant. Then the dihydrochloride is precipitated in ethanol with ethanolic hydrochloric acid.

Yield: 2.0 g (26% of theory),
M.p.: >315° C. (decomposition)
Calculated: C, 34.72; H, 5.41; N, 17.35; Cl, 29.25. Found: C, 35.00; H, 5.26; N, 16.95; Cl, 29.10.

EXAMPLE 3

6-Acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-hydrobromide

160 g (1.0 Mol) of bromine are added dropwise to a solution of 155 g (1.0 Mol) of 4-acetylamino-cyclohexanone in 1.5 l of glacial acetic acid. The mixture is stirred for 3 hours at ambient temperature. 152.0 g (2.0 Mol) of thiourea are added to the reaction mixture and the resulting mixture is refluxed for 30 minutes. After cooling, the crystals precipitated are suction filtered and washed with water and acetone.

Yield: 73 g (37% of theory),
M.p.: 292°-293° C. (decomposition).
Calculated: C, 36.99; H, 4.83; N, 14.38. Found: C, 36.82; H, 4.76; N, 14.18.

By stirring the hydrobromide in aqueous potassium carbonate solution and subsequently suction filtering, the free base is obtained, m.p. 194°-196° C. (methanol).

The following compounds were prepared analogously to Example 3:

6-Acetylamino-2-allylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 46% of theory,
M.p.: 194°-196° C.
Calculated: m/e=251 Found: m/e=251.

6-Acetylamino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 64% of theory,
M.p.: 238°-240° C.
Calculated: C, 53.30; H, 6.71; N, 18.65. Found: C, 53.18; H, 6.78; N, 18.41.

6-Acetylamino-2-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 51% of theory,
M.p.: 170°-171° C.
Calculated: C, 55.20; H, 7.16; N, 17.56. Found: C, 55.15; H, 7.17; N, 17.58.

EXAMPLE 4

2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrobromide

3 g (0.01 Mol) of 6-acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-hydrobromide are dissolved in 20 ml of semi-concentrated hydrobromic acid and refluxed for 6 hours. The solution is then concentrated by evaporation and the residue recrystallized from methanol.

Yield: 2.8 g (82% of theory),
M.p.: >315° C.,
Melting point of the base: 233°-236° C.
Calculated: C, 25.39; H, 3.96; N, 12.69. Found: C, 25.34; H, 3.93; N, 12.51.

The following compounds were prepared analogously to Example 4;

6-Amino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-hydrobromide

Yield: 57% of theory,
M.p.: 262°-263° C.
Calculated: C, 36.37; H, 5.34; N, 15.90. Found: C, 36.30; H, 5.45; N, 15.82.

2-Allylamino-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazoleoxalate

Yield: 52% of theory,
M.p.: 164°-165° C. (decomp.).
Calculated: m/e=209. Found: m/e=209.

6-Amino-2-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrobromide

Yield: 45% of theory,
M.p.: >270° C. (decomp.).
Calculated: C, 30.10; H, 4.77; N, 11.70. Found: C, 30.13; H, 4.84; N, 11.68.

EXAMPLE 5

2-Amino-6-[N-(2-phenyl-ethyl)-amino]4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

To a solution of 3.4 g (0.02 Mol) of 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole in 34 ml of dimethylformamide are added 5 g (0.022 Mol) of 2-phenyl-ethylbromide and 2.6 g of potassium carbonate and the reaction mixture is stirred at 100° C. for 3 hours. The potassium bromide precipitated is then suctioned off and the solvent is distilled off. The residue is chromatographed on silica gel (ethyl acetate/methanol=80/20+3% ammonia). The desired compound crystallises out from ethereal hydrochloric acid.

Yield: 2.1 g (30% of theory),
M.p.: 289°-291° C.
Calculated: C, 52.05; H, 6.11; N, 12.31. Found: C, 51.82; H, 6.13; N, 12.16.

The following compounds were prepared analogously to Example 5:

2-Amino-6-isopropylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 28% of theory.

M.p.: 295°–296° C. (decomp.).
Calculated: C, 42.25; H, 6.74; N, 14.78. Found: C, 41.95; H, 7.09; N, 14.50.

2-Amino-6-isobutylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 35% of theory,
M.p.: 268° C. (decomp.).
Calculated: C, 44.29; H, 7.10; N, 14.09. Found: C, 43.97; H, 7.17; N, 13.97;

6-Allylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 38% of theory,
M.p.: 282°–283° C. (decomp.).
Calculated: C, 42.56; H, 6.07; N, 14.89. Found: C, 42.17; H, 6.07; N, 14.71.

2-Amino-6-[N-(2-chloro-benzyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 40% of theory,
M.p.: >280° C. (decomp.).
Calculated: C, 45.85; H, 4.95; N, 11.45. Found: C, 45.50; H, 4.86; N, 11.08.

2-Amino-6-propargylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 35% of theory,
M.p.: 268°–270° C. (decomp.).
Calculated: C, 42.86; H, 5.40; N, 15.00. Found: C, 42.78; H, 5.59; N, 14.79.

2-Amino-6-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrobromide

Yield: 25% of theory,
M.p.: 312°–313° C. (decomp.).
Calculated: C, 27.84; H, 4.38; N, 12.18. Found: C, 27.78; H, 4.46; N, 12.21.

EXAMPLE 6

2-Amino-6-di-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride-monohydrate

To a solution of 3.4 g (0.02 Mol) of 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole in 50 ml of methanol are added 10 g (0.08 Mol) of n-propylbromide and 11.1 g of potassium carbonate and the mixture is refluxed for 3 days. Then 100 ml of water are added and the mixture is extracted with ethylacetate. The solvent is distilled off and the residue is chromatographed on silica gel (eluant: methylenechloride/methanol=80/20). The corresponding fraction is concentrated by evaporation and the desired compound is precipitated in the form of the hydrochloride.

Yield: 1.9 g (28% of theory),
M.p.: 271°–273° C.
Calculated: C, 45.34; H, 7.90; N, 12.20. Found: C, 45.00; H, 7.98; N, 12.00.

EXAMPLE 7

2-Amino-6-n-butylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

To a solution of 3.4 g (0.02 Mol) of 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole in 34 ml of dimethylformamide are added 1.8 g (0.022 Mol) of n-butanal and the mixture is heated to 50° C. for 1 hour. After cooling, the reaction solution is mixed with 0.8 g (0.02 Mol) of sodium borohydride and heated to 50° C. for 30 minutes. The solvent is largely eliminated in vacuo. Whilst

cooling with ice, the residue is mixed with 20 ml of water and 2N hydrochloric acid until a pH of 1 is obtained. The aqueous solution is extracted with ethylacetate and the organic phase discarded. The aqueous phase is mixed with potassium carbonate until an alkaline reaction is obtained and then extracted with ethylacetate. The organic phase is dried and concentrated. The compound crystallizes out when ethereal hydrochloric acid is added.

Yield: 2.3 g (39% of theory),

M.p.: 254°–256° C.

Calculated: C, 44.29; H, 7.10; N, 14.09. Found: C, 44.44; H, 7.31; N, 14.07.

The following compounds were prepared analogously to Example 7:

2-Amino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 38% of theory,
M.p.: 296°–297° C.
Calculated: C, 40.00; H, 6.34; N, 15.55. Found: C, 39.97; H, 6.41; N, 15.35.

2-Amino-6-n-pentylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-semifumarate

Yield: 42% of theory,

M.p.: >270° C.

Calculated: C, 56.54; H, 7.79; N, 14.13. Found: C, 56.13; H, 7.80; N, 13.97.

2-Amino-6-n-hexylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 49% of theory,
M.p.: 272°–274° C.
Calculated: C, 47.85; H, 7.72; N, 12.88. Found: C, 47.96; H, 7.65; N, 12.71.

2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 42% of theory,

M.p.: 286°–288° C.

Calculated: C, 42.25; H, 6.74; N, 14.78. Found: C, 42.05; H, 6.77; N, 14.57.

(–)2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

M.p.: 270°–272° C. $\alpha_D^{20} = -56^\circ$ (c=1, methanol).

(+)2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole dihydrochloride

M.p.: 270°–272° C. $\alpha_D^{20} = +56^\circ$ (c=1, methanol).

2-Amino-6-cyclopentylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dioxalate

Yield: 36% of theory,

M.p.: 212°–213° C.

Calculated: C, 46.04; H, 5.55; N, 10.07. Found: C, 45.95; H, 5.28; N, 10.08.

2-Amino-6-cyclohexylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 38% of theory,

M.p.: 288°–290° C.

Calculated: C, 48.14; H, 7.15; N, 12.96. Found: C, 47.88; H, 7.16; N, 12.74.

EXAMPLE 8

6-Ethylamino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

A solution of 1 g (0.0044 Mol) of 6-acetylamino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole in 20 ml of absolute tetrahydrofuran is mixed with 0.4 g (0.01 Mol) of lithiumaluminum hydride and refluxed for 2 hours. After cooling, 50 g of a 40% diammonium tartrate solution are added dropwise. The organic phase is separated off and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel (eluant: methylene chloride/methanol=80/20). The corresponding fraction is concentrated by evaporation. The compound crystallizes out when ethereal hydrochloric acid is added.

Yield: 0.3 g (33% of theory),

M.p.: 260° C.

Calculated: m/e=211. Found: m/e=211.

The following compounds were prepared analogously to Example 8:

2-Allylamino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 37% of theory,

M.p.: 218°-220° C. (decomp.).

Calculated: C, 46.45; H, 6.82; N, 13.54; Found: C, 46.60; H, 7.03; N, 13.66;

2-Dimethylamino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-oxalate hydrate

Yield: 20% of theory,

M.p.: 189°-190° C.

Calculated: C, 46.83; H, 6.95; N, 12.60. Found: C, 47.03; H, 6.89; N, 12.49.

EXAMPLE 9

6-Acetylamino-2-benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

To a solution of 4.2 g (0.02 Mol) of 6-acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole in 100 ml of absolute tetrahydrofuran are added 2.2 g (0.022 Mol) of triethylamine and 3.1 (0.022 Mol) of benzoylchloride and the mixture is refluxed for 3 hours. The reaction mixture is mixed with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is concentrated by evaporation. The residue is recrystallized from methanol.

Yield: 3 g (48% of theory),

M.p.: >260° C.

Calculated: m/e=315. Found: m/e=315.

The following compounds were prepared analogously to Example 9:

2,6-Diacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 50% of theory,

M.p.: 258°-259° C.

Calculated: m/e=252 Found: m/e=252.

6-Acetylamino-2-propionylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 44% of theory,

M.p.: >260° C.

Calculated: m/e=266. Found: m/e=266.

6-Acetylamino-2-phenylacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Yield: 78% of theory,

M.p.: 112° C.

Calculated: m/e=329. Found: m/e=329.

EXAMPLE 10

2-Benzylamino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

To a solution of 1.2 g (3.2 mMol) of 6-acetylamino-2-benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole in 50 ml of absolute tetrahydrofuran are added 0.24 g (64 mMol) of lithiumaluminumhydride and the mixture is refluxed for 1 hour. It is then worked up as in Example 8.

Yield: 0.4 g (34% of theory),

M.p.: 242°-245° C.

Calculated: C, 53.33; H, 6.43; N, 19.68. Found: C, 53.59; H, 6.37; N, 19.42.

The following compounds were prepared analogously to Example 10:

2,6-Diethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 38% of theory,

M.p.: 241°-243° C.

Calculated: C, 44.29; H, 7.10; N, 14.09. Found: C, 44.06; H, 7.27; N, 13.85.

6-Ethylamino-2-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 32% of theory,

M.p.: 267°-268° C.

Calculated: C, 46.15; H, 7.42; N, 13.46. Found: C, 45.95; H, 7.53; N, 13.33.

6-Ethylamino-2-[N-(2-phenyl-ethyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride-hemihydrate

Yield: 26% of theory,

M.p.: 248°-251° C.

Calculated: C, 53.25; H, 6.84; N, 10.96. Found: C, 53.31; H, 6.64; N, 10.89.

2-(4-Chloro-benzylamino)-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 65% of theory,

M.p.: >260° C.

Calculated: C, 48.67; H, 5.62. N, 10.64. Found: C, 48.79; H, 5.80. N, 10.60.

2-(2-Chloro-benzylamino)-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 36% of theory,

M.p.: 251°-253° C.

Calculated: C, 48.67. H, 5.62, N, 10.64. Found: C, 48.57. H, 5.78; N, 10.57.

2-(3,4-Dichloro-benzylamino)-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole-dihydrochloride

Yield: 62.5% of theory,

M.p.: >260° C.

Calculated: C, 44.77; H, 4.93; N, 9.79. Found: C, 44.85; H, 4.82; N, 9.96.

6-Acetylamino-2-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole

Prepared from 2,6-diacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazole at ambient temperature.

Yield: 33% of theory,

M.p.: 234°-235° C.

Calculated: m/e=238. Found: m/e=238.

82

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 05-53826
Trámite 011
Evento 379
Actuación 411
Oficio 06437
Folios 013

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/GB2003/004734

Fecha de Presentación Internal.

03-11-2003

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

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios 1-41

como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:

Folios 42-44

como se radicó inicialmente

Folios 70-71

como se radico el 24-04-2009

Prioridad:

Folio 1

GB, 0225701.2, 04-11-2002

Respuesta del solicitante:

Folios 65-68

como se radicó el 24-04-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PROCESO PARA PREPARAR 2,6-DIAMINO-4,5,6,7-TETRAHIDRO-BENZOTIAZOL (folio 1).

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de proveer un proceso de síntesis de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol (intermediario útil en la producción de pramipexol) que evite los múltiples pasos y aislamientos de intermediarios en un proceso discontinuo (por etapas) como el del

Exp 2005 53826

82 83

estado de la técnica, de forma que permita un mayor rendimiento y menor tiempo de proceso (folio 36, 40; pág. 2, 6).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-11: un método para hacer el 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol.

Reivindicaciones 12-17: un método para sintetizar pramipexol.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07C213/02, C07C217/84, A61K31/36

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-11 un método para hacer el 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol. No obstante, existe falta de claridad, concisión y sustento por cuanto:
 - Las siguientes frases no permiten definir claramente las características técnicas del proceso reclamado:
 - a. reivindicación 1: "en donde el paso (iii) es realizado sin aislar el 6-acetilamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol producido en el paso (ii)",
 - b. reivindicación 2: "donde cualquiera tres pasos sucesivos de los pasos (i) a (iv) son realizados en un solo tanque de reacción"
 - c. reivindicación 3: "donde los pasos (i) a (iv) son realizados en un solo tanque de reacción"

Puesto que acorde con la descripción y los ejemplos 1-3 (folios 40-41; pág. 6-7) que soportan la invención: la ventaja técnica del proceso es que las etapas (i) a (iii) son realizadas de forma continua en un solo recipiente sin aislar productos intermedios; donde la etapa (iv) de aislamiento del producto final (filtración, lavado con agua y secado) es la única que se lleva a cabo fuera del recipiente de reacción.

En consecuencia, se recomienda eliminar las frases arriba señaladas (a, b y c) e introducir en la reivindicación 1 la frase "...el cual comprende realizar las siguientes etapas (i) a (iii) de forma continua en un sólo recipiente sin aislar productos intermedios: (i)..."

- De igual manera, en la reivindicación 5 se recomienda eliminar la frase "...y al menos tres pasos sucesivos de los pasos (i) a (iv) son realizados en un solo tanque de reacción" e introducir la frase "...se realiza en el mismo recipiente de reacción previamente a los pasos (i) a (iii) del proceso", de manera acorde con lo soportado en los ejemplos 2 y 3.
- En las reivindicaciones 6-11 se presenta una frase ambigua de dependencia "de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes", es necesario revisar y establecer una dependencia concreta y coherente en cada una de las reivindicaciones.
- En la reivindicación 1 la expresión "la base de libre de" y en la 7 el termino "bromonización" no son adecuados y deben ser corregidos.

- Se solicita en las reivindicaciones 12-17 un método para sintetizar pramipexol que consiste en:
- convertir el compuesto 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol (sus enantiómeros R(+) y S(-) o la mezcla de estos) con un haluro de propionilo,
 - y además, resolver el pramipexol en sus enantiómeros R(+) y S (-).

No obstante, no existe sustento para dicho método ya que los únicos ejemplos 1-3 son referidos a la preparación del intermedio 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol; por otra parte se comenta en la solicitud que la conversión del intermediario 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol a pramipexol es bien conocida en el estado del arte existente y que cualquiera de los métodos descritos en US4731374 puede ser usado.

Por consiguiente, y dado que el problema técnico y la solución tienen por objeto el proceso del intermediario 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol, es recomendable que el capítulo reivindicatorio sea enfocado a éste únicamente.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 04-11-2002, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	US4731374	Tetrahydro-benzthiazoles, the preparation thereof and their use as intermediate products or as pharmaceuticals	15-03-1988

Anterioridad D3 en folios 73-79.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 12-17 un método para sintetizar pramipexol que consiste en:

- convertir el compuesto 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol (sus enantiómeros R(+) y S(-) o la mezcla de estos) con un haluro de propionilo,
- además, resolver el pramipexol en sus enantiómeros R(+) y S (-).

D1 ya divulga un método de preparación de pramipexol mediante la conversión de del intermediario 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol con un haluro de propionilo; igualmente señala que la resolución de mezclas de estereoisómeros es realizada por métodos convencionales (folios 76; col. 5-6).

Por ende, el proceso reclamado no cumple con el requisito de novedad.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 70-71) en el que ha eliminado la reivindicación 19 y ha introducido en la 1 lo señalado antes en la 2 con el fin de limitar y dar claridad al alcance de la materia solicitada; nuevo capítulo reivindicatorio que es aceptado por esta Oficina.

El solicitante argumenta (folios 66-68; pág. 2-4 de respuesta) en cuanto a la falta de nivel inventivo que:

- En D1 en el ej. 3 la 4-acetilamino ciclohexanona es bromada en ácido acético glacial y luego condensada con tiourea, y que el producto obtenido tiene que ser purificado antes del siguiente paso, que es la desacetilación en ácido bromhídrico y que se encuentra en el ej. 4.

En contraste la solicitud no aísla el producto obtenido en la reacción del ej. 3 de D1, debido a que la brominación y condensación bajo condiciones acuosas, lo que da lugar a un proceso mejorado y limpio, que permite realizar el siguiente paso de inmediato, la desacetilación con ácido bromhídrico.

- D2 se refiere de manera general a la brominación de ciclohexanona en agua, donde luego el producto es destilado, lo que difiere con la solicitud ya que el compuesto bromado no es aislado.
- La combinación de D1 y D2 para combinar dos pasos no es obvia porque puede ocurrir la acumulación de impurezas como resultados de subproductos de las reacciones químicas, lo que es indeseable y conduce a la pérdida de rendimiento y calidad del producto. De manera que D1 ni D2 sugieren realizar la brominación en solución acuosa sin aislar el compuesto brominado.

Teniendo en cuenta los argumentos del solicitante y revisando la descripción y los ejemplos 1-3 (folios 40-41; pág. 6-7) que soportan la invención, se encuentra que la ventaja técnica del proceso es que las etapas (i) a (iii) son realizadas de forma continua en un solo recipiente sin aislar productos intermedios, donde la etapa (iv) de aislamiento del producto final (filtración, lavado con agua y secado) es la única que se lleva a cabo fuera del recipiente de reacción; obteniendo el producto deseado sin pérdida de rendimiento.

Lo que no sucede en el estado de la técnica más cercano que es D1 (ej. 3) donde el paso (i) y (ii) de la solicitud se llevan a cabo de forma continua en un solo recipiente, y el producto obtenido de estas dos etapas se aísla y purifica; posteriormente, en otro recipiente (ej. 4) se realiza el paso (iii) de la solicitud con el producto ya purificado de las etapas (i) y (ii); es decir el proceso de D1 es discontinuo entre los pasos (ii) y (iii), lo que difiere al continuo de la solicitud en un solo recipiente arriba señalado.

Por lo tanto, se reconoce nivel inventivo al proceso continuo de preparación del 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol reclamado, ya que logra resolver el problema plantado en la solicitud: proveer un proceso de síntesis de 2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol (intermediario útil en la producción de pramipexol) que evite los múltiples pasos y aislamientos de intermediarios en un proceso discontinuo (por etapas) como el del estado de la técnica, de forma que permita un mayor rendimiento y menor tiempo de proceso (folio 36, 40; pág. 2, 6).

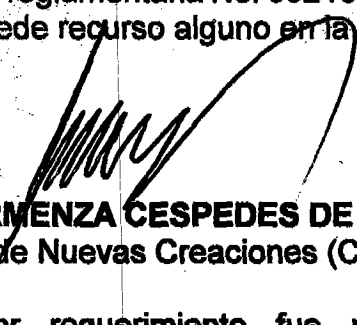
7. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D3	US4731374	12-17	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 MAYO 2010

CONCEPTO TECNICO No. 1623	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--