

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-116289

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR ADENOSINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 417/14

A 61 K 31/428
A 61 P 25/28

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

22. BOGOTÁ, D.C.

16 NOV 2005

T.P. 53.215

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05116209 00000000 Folios: 128
Fecha (AND): 2005-11-16 16:00:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-12-05

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Flohr Alexander; Jakob-Roetne Roland; Norcross Roger David y Riemer Claus.

Dirección: Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach; Oberer Baselblick 37, D-79594 Inzlingen; Maetteli 244, CH-4305 Olsberg y Optizstrasse 5, D-79110 Freiburg.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005178Fecha: 14/05/04Publicación Internacional No. WO 2005/000842 A1Fecha: 06/01/05

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR ADENOSINA"

⑦

Clasificación Internacional (51): C07D 417/14

A 61K 31/428 A 61P 27/28

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

19/05/03

(31) Número de Solicitud

03011039.9

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 84.146Fecha: 03-11-05

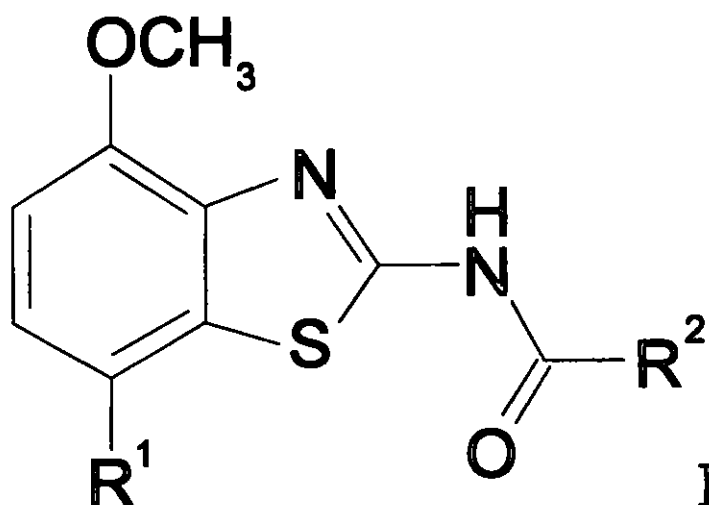
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de las modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85116289 88888888
Fecha (AMD): 2005-11-16 18:08:59
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,146
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42200074	03/11/2005	4,430,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
TOTAL :			\$ 443,000.00

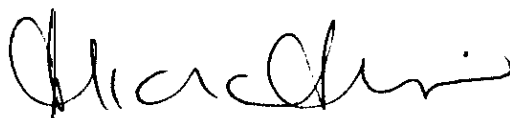
SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

**ALICIA LLOREDA RICAURTE****T.P. No. 53.215**

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 LLOREDA 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

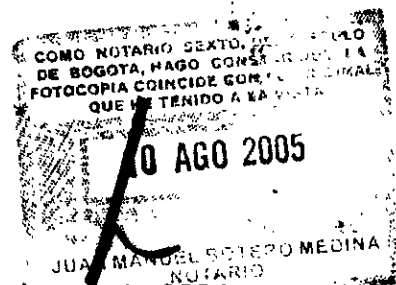
10. Firma

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

Maria Mercedes Uribechea
Maria Mercedes Uribechea
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

Luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Para Uncochea

COPIA FOLIO ADARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
LOS FOLIOS DE INSCRIPCIONES

NOTARIO SEXTO
BOGOTA, MAGO CON...
COPIA COINCIDE CON...
QUE HE TEJIDO A LA VISTA
10 AGO 2005
JUAN MANUEL LÓPEZ MEDINA
NOTARIO

5
Los 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 dosismientos; 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 Bogota, 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.

10 AGO 2005

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 procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, de quienes consta que firmó el anterior documento, y quien rápidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario 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 período 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 19 Junio 1997, 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 Suiza, ciudad de Basel, 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)

D. P. Kuster
Notar

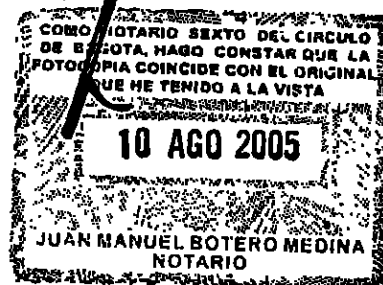
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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



6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuster*

3. in his/her function as *all. noter*

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

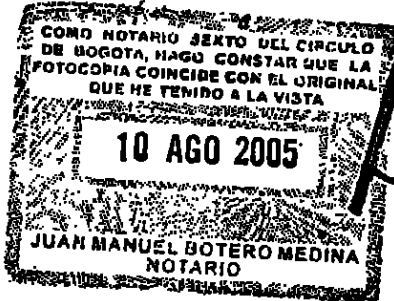
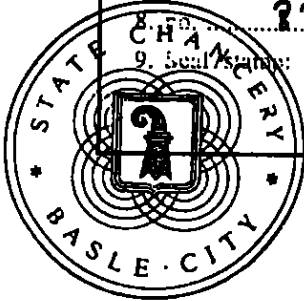
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. File No. **2835 / 113 226**

9. Seal/Stamp: 10. Signature: *P*



Expediente No		05116289	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *ante final*

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005178

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D417/14 C07D491/10 C07D417/04 A61K31/428 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 03/053961 A (HOFFMANN LA ROCHE) 3 de Julio de 2003 (2003-07-03) reivindicaciones 4, 5, 18-21	1-12
X	WO 01/97786 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 de Diciembre de 2001 (2001-12-27) reivindicaciones 1, 17	1-12
P,Y	WO 03/049741 A (HOFFMANN LA ROCHE) 19 de Junio de 2003 (2003-06-19) reivindicaciones 1, 20	1-12
P,Y	WO 03/045385 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 de Junio de 2003 (2003-06-05) reivindicaciones 1, 17	1-12

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

11 de Agosto de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/08/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Wörth, C

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 8 extraído
9 y 10 torjetas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005178**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 2 de la primera hoja)**

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido de conformidad con ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicación 14 esta dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 13
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver hoja de INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla II.2

Reivindicaciones Nos. 13

A la reivindicación 13 le falta claridad en el sentido del Artículo 6 PCT de que no se podría llevar a cabo ninguna búsqueda significativa.

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no es necesario que sean el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.11(e) PCT). Se le notifica al solicitante que la política de la EPO al actuar como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre materia que no se ha buscado. Este es el caso prescindiendo de si las reivindicaciones se han enmendado o no después del recibo del reporte de búsqueda o durante un procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud procede a la fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que puede llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver Lineamiento C-VI, 8.5 de la EPO), si los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2) se superan.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005178

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03053961 A	03-07-2003	WO 03053961 A1 US 2003144283 A1	03-07-2003 31-07-2003
WO 0197786 A	27-12-2001	AU 8181701 A BR 0112395 A CA 2413086 A1 CN 1437471 T GZ 20030182 A3 WO 0197786 A2 EP 1303272 A2 HU 0301315 A2 JP 2003535387 T NO 20025978 A US 2003125318 A1 US 2003176695 A1 US 2002045615 A1	02-01-2002 08-07-2003 27-12-2001 20-08-2003 18-06-2003 27-12-2001 23-04-2003 28-08-2003 02-12-2003 12-12-2002 03-07-2003 18-09-2003 18-04-2002
WO 03049741 A	19-06-2003	WO 03049741 A1 US 2003149036 A1	19-06-2003 07-08-2003
WO 03045385 A	05-06-2003	CA 2467825 A1 WO 03045385 A1 US 6596718 B1	05-06-2003 05-06-2003 22-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/14 C07D491/10 C07D417/04 A61K31/428 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/053961 A (HOFFMANN LA ROCHE) 3 July 2003 (2003-07-03) claims 4,5,18-21	1-12
X	WO 01/97786 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 December 2001 (2001-12-27) claims 1,17	1-12
P,Y	WO 03/049741 A (HOFFMANN LA ROCHE) 19 June 2003 (2003-06-19) claims 1,20	1-12
P,Y	WO 03/045385 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 1,17	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2004

Date of mailing of the international search report

18/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wörth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/005178

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 13

Claim 13 lacks clarity in the sense of Art. 6 PCT that no meaningful search could be carried out.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005178

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053961	A	03-07-2003	WO 03053961 A1	03-07-2003
			US 2003144288 A1	31-07-2003
WO 0197786	A	27-12-2001	AU 8181701 A	02-01-2002
			BR 0112395 A	08-07-2003
			CA 2413086 A1	27-12-2001
			CN 1437471 T	20-08-2003
			CZ 20030182 A3	18-06-2003
			WO 0197786 A2	27-12-2001
			EP 1303272 A2	23-04-2003
			HU 0301315 A2	28-08-2003
			JP 2003535887 T	02-12-2003
			NO 20025978 A	12-12-2002
			US 2003125318 A1	03-07-2003
			US 2003176695 A1	18-09-2003
			US 2002045615 A1	18-04-2002
WO 03049741	A	19-06-2003	WO 03049741 A1	19-06-2003
			US 2003149036 A1	07-08-2003
WO 03045385	A	05-06-2003	CA 2467825 A1	05-06-2003
			WO 03045385 A1	05-06-2003
			US 6596718 B1	22-07-2003

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

6 de Enero de 2005 (06.01.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/000842 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 417/14, 491/10, 417/04, A61K 31/428, A61P 25/28

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/005173

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Mayo de 2004
(14.05.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
03011039.9 19 de Mayo 2003 (19.05.2003) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estado Unidos): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los Estados Unidos únicamente): FLOHR, Alexander [DE/CH]; St. Galler-Ring 142, CH-4054 Basel (CH). JAKOB-ROETNE, Roland [DE/DE]; Oberer Baselblick 37, 79594 Inzlingen (DE). NORCROSS, Roger David [GB/CH]; Aite Saline 20, CH-4310 Rheinfelden (CH). RIEMER, Claus [DE/DE]; Optizstrasse 5, 79110 Freiburg (DE).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

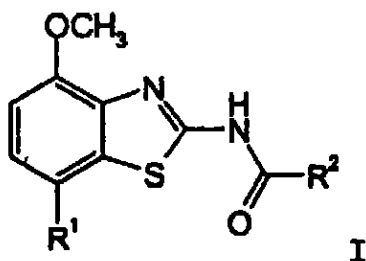
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR ADENOSINA"



(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en la que R¹ es 1,4-dioxepanilo o tetrahidropiran-4-ilo; R² es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y -NR₂ o es -(CH₂)_n-heterociclo ho aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por -(CH₂)_n-OH, alquilo inferior, alcoxi, inferior o es -(CH₂)_n-heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, -CH₂N(R)-(CH₂)₂OCH₃, -N(R) (CH₂)₂OCH₃, -CH₂-morfolinilo o -CH₂-pirrolidinilo o es (CH₂)_n-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo inferior o es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, -CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂N(R) (CH₂)₂OCH₃, o -CH₂-N(R)C(O)-alquilo inferior o es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano o es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o es 2-aza-biciclo[2.2.2]decano; R es hidrógeno o alquilo inferior; n es el número 0 ó 1; y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de enfermedades en las que interviene el receptor A2A.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000842 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/14, (74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
491/10, 417/04, A61K 31/428, A61P 25/28 CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/005178

(22) International Filing Date: 14 May 2004 (14.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03011039.9 19 May 2003 (19.05.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MAN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FLOHR, Alexan-
der [DE/CH]; St. Galler-Ring 142, CH-4054 Basel (CH).
JAKOB-ROETNE, Roland [DE/DE]; Oberer Baselblick
37, 79594 Inzlingen (DE). NORCROSS, Roger, David
[GB/CH]; Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden (CH).
RIEMER, Claus [DE/DE]; Opitzstrasse 5, 79110 Freiburg
(DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

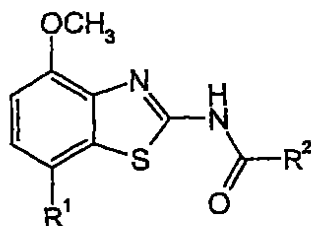
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: BENZOTHAIAZOLE DERIVATIVES AS ADENOSINE RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula (I)
wherein R¹ is 1,4-dioxepanyl or tetrahydropyran-4-yl; R² is -N(R)-(CH₂)_n-5-or
6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more
substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or -NR₂, or is
-(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by
-(CH₂)_n-OH, lower alkyl, lower alkoxy, or is -CH₂-(CH₂)_n-5-or 6 membered aromatic
heterocycle, optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen,
halogen-lower alkyl, -CH₂N(R)(CH₂)₂OCH₃, -N(R)(CH₂)₂OCH₃, -CH₂-morpholinyl
or -CH₂-pyrrolidinyl or is (CH₂)_n-cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy, or

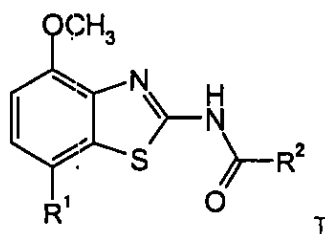
is -N(R)-cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, or is phenyl, optionally substituted by lower alkoxy, halogen,
halogen-lower alkyl, lower alkyl, -CH₂-pyrrolidin-1-yl, -CH₂-morpholinyl, -CH₂N(R)(CH₂)₂OCH₃ or -CH₂-N(R)C(O)-lower
alkyl, or is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane, or is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or is 1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decane, or
is -N(R)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, or is 2-aza-bicyclo[2.2.2]decane; R is hydrogen or lower alkyl; n is 0 or 1; and
pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof for the treatment of diseases, which relate to the A2A receptor.

WO 2005/000842 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R¹ es 1,4-dioxepanilo o tetrahidropiran-4-ilo;

R² es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y -NR₂ o

10 es -(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por -(CH₂)_n-OH, alquilo inferior, alcoxi inferior o

es -(CH₂)_n-heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, -CH₂N(R)-(CH₂)₂OCH₃, -N(R)-(CH₂)₂OCH₃, -CH₂-morfolinilo o -CH₂-pirolidinilo o

es (CH₂)_n-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

20 es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo inferior o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, -CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂N(R)(CH₂)₂OCH₃

25 o -CH₂-N(R)C(O)-alquilo inferior o

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
 es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o
 es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
 es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o

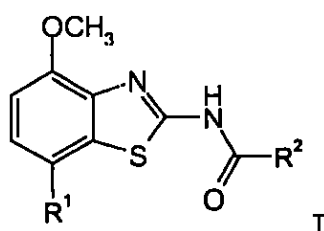
5 es 2-aza-biciclo[2.2.2]decano;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0 ó 1;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables
 de los mismos.

10 2. Compuestos de la fórmula general



en la que

R¹ es 1,4-dioxepanilo y

15 R² es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 esla-
 bones, opcionalmente sustituido por uno o varios susti-
 tuyentes elegidos entre -(CH₂)_n-OH, alquilo inferior y
 alcoxi inferior o

es -(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones,
 20 opcionalmente sustituido por -(CH₂)_n-OH o
 es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones,
 opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi
 inferior o -CH₂-pirrolidinilo o

es cicloalquilo o

25 es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por

- hidroxi o
- es fenilo; opcionalmente sustituido por alcoxi inferior, halógeno, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-(CH_2)_n$ -pirrolidinilo o $-CH_2-N(CH_3)C(O)$ -alquilo inferior o
- 5 es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano;
- o
- R^1 es tetrahidropiran-4-ilo y
- 10 R^2 es $-N(R)-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones o es $-N(R)$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por
- hidroxi o alquilo inferior o
- 15 es piperidin-1-ilo sustituido por hidroxi y alquilo inferior en la posición 4 o es piperazin-1-ilo sustituido por isopropilo en la posición 4 o es piridin-4-ilo sustituido por $-CH_2$ -morfolinilo o
- 20 es piridin-4-ilo sustituido por $-CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ o es $-N(R)$ -7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o es 2-aza-biciclo[2.2.2]octano o es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano;
- 25 R es hidrógeno o alquilo inferior;
- n es el número 0 ó 1;
- y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es 1,4-dioxepan-6-ilo y R² tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
- 5 2, dichos compuestos son:
- (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido morfolina-4-carboxílico,
- (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido piperidina-1-carboxílico,
- 10 1-ciclohexil-3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-1-metil-urea,
- (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,
- 3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-1-
15 (1-metil-piperidin-4-il)-urea,
- (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,
- (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico,
- 20 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,
- N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-
benzamida,
- N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-
25 benzamida,
- (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido ciclohexanocarboxílico,
- N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetra-

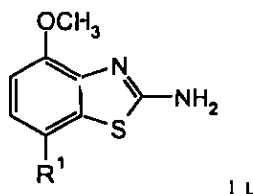
- hidro-piran-4-il)-acetamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (R)-tetrahidro-furano-2-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
5 ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicoti-
namida,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-
isonicotinamida,
10 trans 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metoxi-7-[1,4]dioxepan-6-
il-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-
carboxílico,
15 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico,
4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-benzamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
20 ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-
propionil-amino)-metil]-benzamida o
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirro-
lidin-1-il-isonicotinamida.
25 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, en la que R¹ es tetrahidropiran-4-ilo y R² tiene el signi-
ficado definido en la reivindicación 1.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son los siguientes:
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea,
- 5 *trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- 1-(4-*cis*-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetra-
- 10 hidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea,
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-urea,
- 15 (*rac*)-(exo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
- (*rac*)-(endo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
- 20 del ácido 4-isopropil-piperazina-1-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 25 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida

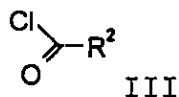
- del ácido 2-aza-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico,
 N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
 (tetrahydro-piran-4-il)-acetamida,
 N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
 5 morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida,
 2-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-
 piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida,
 (trans)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-
 piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida,
 10 [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
 del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,
 (exo)-(+)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-
 2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea o
 (exo)-(-)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-
 15 2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea.

7. Un proceso de obtención de un compuesto de la
 fórmula 1, definido en las reivindicaciones de 1 a 6, dicho
 proceso consiste en:

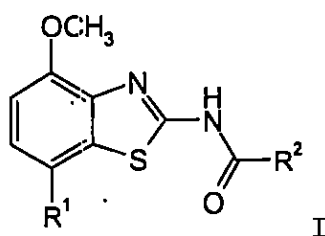
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



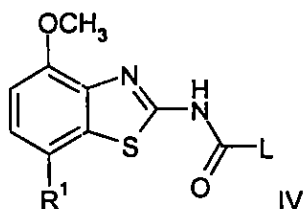
- 25 para obtener un compuesto de la fórmula



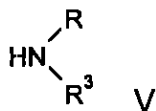
en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

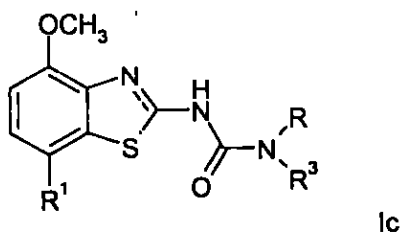
5



con un compuesto de la fórmula



10 para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 y R tienen los significados definidos anteriormente, L es un grupo saliente por ejemplo halógeno, -O-fenilo u O-alquilo inferior y R^3 es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior o $-NR_2$, o es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo inferior; o es 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el supuesto de que se obtenga del modo reivindicado en la reivindicación 6 o por otro método equivalente.

5 9. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 10. Un medicamento según la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

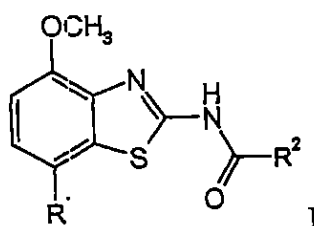
11. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para el tratamiento de enfermedades.

15 12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de los medicamentos correspondientes destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina A_{2A}.

13. La invención tal como se ha descrito anteriormente.

Claims

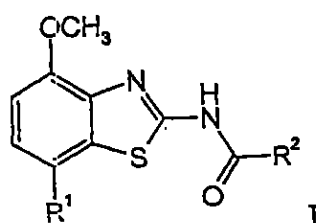
1. Compounds of the general formula



5 wherein

- R^1 is 1,4-dioxepanyl or tetrahydropyran-4-yl;
- R^2 is $-N(R)-(CH_2)_n$ -5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or $-NR_2$, or
- 10 is $-(CH_2)_n$ -5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by $-(CH_2)_n$ -OH, lower alkyl, lower alkoxy, or is $-(CH_2)_n$ -5-or 6 membered aromatic heterocycle, optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, halogen-lower alkyl, $-CH_2N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2$ -morpholinyl or $-CH_2$ -pyrrolidinyl or
- 15 is $(CH_2)_n$ -cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy, or is $-N(R)$ -cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, or is phenyl, optionally substituted by lower alkoxy, halogen, halogen-lower alkyl, lower alkyl, $-CH_2$ -pyrrolidin-1-yl, $-CH_2$ -morpholinyl, $-CH_2N(R)(CH_2)_2OCH_3$ or $-CH_2-N(R)C(O)$ -lower alkyl, or
- 20 is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane, or is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or is 1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decane, or is $-N(R)$ -7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, or is 2-aza-bicyclo[2.2.2]decane;
- 25 R is hydrogen or lower alkyl;
- n is 0 or 1; and
- and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of the general formula



wherein

- R^1 is 1,4-dioxepanyl and
- 5 R^2 is -N(R)-(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of - (CH₂)_n-OH, lower alkyl or lower alkoxy, or is - (CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by - (CH₂)_n-OH, or
- 10 is -N(R)-(CH₂)_n-5-or 6 membered aromatic heterocycle, optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy or by -CH₂-pyrrolidinyl, or is cycloalkyl, or is -N(R)-cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy, or is phenyl, optionally substituted by lower alkoxy, halogen, - (CH₂)_n-morpholinyl,
- 15 - (CH₂)_n-pyrrolidinyl or -CH₂-N(CH₃)C(O)-lower alkyl, or is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane, or is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or is 1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decane;
- or
- 20 R^1 is tetrahydropyran-4-yl and
- R^2 is -N(R)-(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by lower alkyl, or is - (CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, or is -N(R)-cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, or
- 25 is piperidin-1-yl, substituted by hydroxy and lower alkyl in 4-position, or is piperazin-1-yl, substituted by isopropyl in 4-position, or is pyridine-4-yl, substituted by -CH₂-morpholinyl, or is pyridine-4-yl, substituted by -CH₂NH(CH₂)₂OCH₃, or is -N(R)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, or

is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or
is 2-aza-bicyclo[2.2.2]octane, or
is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane;

R is hydrogen or lower alkyl;

5 n is 0, 1 or 2; and

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹ is 1,4-dioxepan-6-yl and R² is as described in claim 1.

4. Compounds of formula I in accordance with claim 2, which compounds are
10 morpholine-4-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
1-cyclohexyl-3-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-urea,
15 4-hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
3-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-urea,
1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
20 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
25 N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-methoxy-benzamide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-fluoro-benzamide,
cyclohexanecarboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetamide,
30 (R)-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
3-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-isonicotinamide,
35 N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-methoxy-isonicotinamide,

- trans* 1-(4-hydroxy-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-7-[1,4]dioxepan-6-yl-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-urea,
 (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
 5 4-methoxy-piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
 4-chloromethyl-N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-benzamide,
 1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
 10 N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-[(methyl-propionyl-amino)-methyl]-benzamide or
 N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamide.

5. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹ is
 15 tetrahydropyran-4-yl and R² is as described in claim 1.

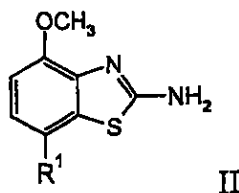
6. Compounds of formula I in accordance with claim 5, which compounds are
 3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-urea,
trans-1-(4-hydroxy-cyclohexyl)-3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-
 20 2-yl]-1-methyl-urea,
cis-1-(4-hydroxy-cyclohexyl)-3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-urea,
 1-(4-*cis*-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-urea,
 25 3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-urea,
 3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-urea,
 (*rac*)-(exo)-3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-urea,
 30 (*rac*)-(endo)-3-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-urea,
 4-isopropyl-piperazine-1-carboxylic acid [4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-amide,
 35 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid [4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-amide,
 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid [4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-

31

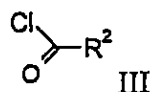
34

- yl)-benzothiazol-2-yl]-amide,
 (1S,4S)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylic acid [4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-amide,
 2-aza-bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid [4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-
 5 benzothiazol-2-yl]-amide,
 N-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetamide,
 N-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-2-morpholin-4-ylmethyl-isonicotinamide,
 10 2-[(2-methoxy-ethylamino)-methyl]-N-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-isonicotinamide,
 (trans)-2-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-N-[4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-acetamide,
 4-Hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid [4-methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-
 15 benzothiazol-2-yl]-amide,
 (exo)-(+)-3-[4-Methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-urea or
 (exo)-(-)-3-[4-Methoxy-7-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzothiazol-2-yl]-1-methyl-1-(7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-urea
 20 7. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 - 6, which process comprises

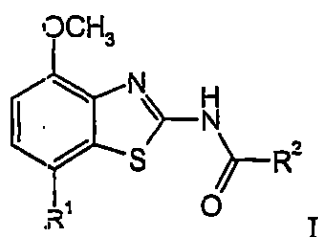
a) reacting a compound of formula



with a compound of formula

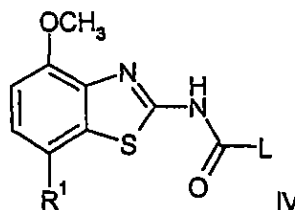


to a compound of formula

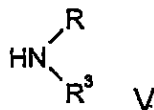


wherein R^1 and R^2 have the significances given above, or

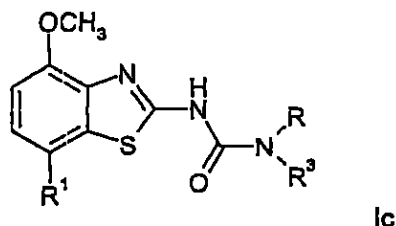
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



wherein R^1 and R are as defined above, L is a leaving group such as halogen, -O-phenyl or O-lower alkyl, and R^3 is $-(CH_2)_n$ -5- or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or $-NR_2$, or is cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or lower alkyl, or is 7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl;
and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

8. A compound according to any one of claims 1 to 6, whenever prepared by a process as claimed in claim 6 or by an equivalent method.

9. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 6 and pharmaceutically acceptable excipients.

10. A medicament according to claim 9 for the treatment of diseases related to the adenosine receptor.

11. The use of a compound in any one of claims 1 to 6 for the treatment of diseases.

12. The use of a compound in any one of claims 1 to 6 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of diseases related to the adenosine A_{2A} receptor.

13. The invention as hereinbefore described.

5

35

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21755	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/005178	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.05.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19.05.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D417/14, C07D491/10, C07D417/04, A61K31/428, A61P25/28		
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 5 hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 30.11.2004	Fecha de terminación de este reporte 03.05.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Wörth, C Teléfono No. +49 89 2399-8726

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-33 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-12 radicada el 14.03.2005 con carta de 11.03.2005

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*):
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	1-12
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	1-12
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-12
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Algunos documentos citados

- Algunos documentos publicados (Reglas 43bis. 1 y 70.10)
y/o
- Falta de relevantes escritos (Reglas 43bis.1 y 70.9)
ver hoja separada

1. Re Item I (Bases del reporte)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/053961 A (HOFFMANN LA ROCHE) 3 de julio de 2003 (2003-07-03)
- D2: WO 01/97786 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 de diciembre de 2001 (2001-12-27)
- D3: WO 03/049741 A (HOFFMANN LA ROCHE) 19 de junio de 2003 (2003-06-19)
- D4: WO 03/045385 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 de junio de 2003 (2003-06-05)

Los documentos D1, D3 y D4 no contribuyen a la técnica anterior dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT y no se tendrán en cuenta para la evaluación de novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial.

Con carta del 11 de marzo de 2005, el Solicitante presentó capítulo reivindicatorio modificado 1-12, donde

- la reivindicación original 2 se ha hecho dependiente de la reivindicación 1
- el término "inferior" en las reivindicaciones originales ha sido remplazado por "C1-C6" de acuerdo con la página 5
- la reivindicación original 13 ha sido omitida.

Se cumplen los requerimientos del Artículo 19 PCT.

2. Re Item V (Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación)

La presente materia objeto se relaciona con benzotiazoles sustituidos en posición 7 con 1,4-dioxepanil o tetrahidropiran-4-il- que tienen afinidad con el receptor A_{2A} útil en trastornos del SNC relacionados con ese receptor.

2.1 Novedad

La materia objeto de esta solicitud se considera actualmente como una selección sobre el rango de compuestos revelados en D2, reivindicación 17, en vista de la restricción de este sustituyente R¹ (ver la definición de R⁴ en D2) y el grupo metoxi en posición 4 (ver R¹ en D2).

2.2 Paso inventivo

El documento D2 es considerado como la técnica anterior más cercana. Este documento revela derivados de benzotiazol (ver D2, reivindicación 17) que tienen

39

afinidad con el receptor A_{2A} (ver reivindicación 33) siendo útiles en el tratamiento de trastornos del SNC (ver reivindicación 1).

En vista de este documento, el problema que hay que resolver puede considerarse como la disposición de compuestos adicionales que tienen la misma actividad.

La solución propuesta comprende los compuestos de la presente reivindicación 1.

Se considera que el problema ha sido resuelto en vista de la tabla en las páginas 14 y 15.

La materia objeto de esta solicitud comprende la selección de ciertos compuestos (según se definen en la presente reivindicación 1) del rango de compuestos descritos en el documento D2 (ver reivindicación 17 en D2). Dicha selección únicamente puede considerarse como inventiva si los compuestos seleccionados tienen efectos inesperados de propiedades en relación con el resto del rango.

Con carta fechada el 11 de marzo de 2005, el Solicitante presentó datos experimentales indicando una actividad ligante mejorada e inesperada para el receptor inesperado para el receptor A_{2A} para compuestos de esta solicitud en relación con D2 (ver los ejemplos 6 y 29 en relación con el ejemplo 359 de D2, ver el ejemplo 8 en relación con el ejemplo 72 de D2, ver el ejemplo 34 en relación con el ejemplo 311 de D2).

Se cumplen los requerimientos de nivel inventivo.

3. Re Item VI (Ciertos documentos citados)

Ciertos documentos publicados

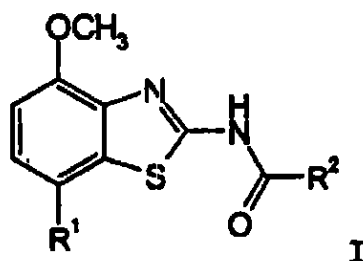
Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación. (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO03/053961*)	03.07.2003	05.12.2002	12.12.2001
WO03/049741	19.06.2003	05.12.2002	10.12.2001
WO03/045385	05.06.2003	18.11.2002	27.11.2001

*) Aunque WO 03/053961 no contribuye a la técnica anterior dentro del significado de la Regla 64.1(b) PCT, parece que revela en las reivindicaciones 4 y 5 materia objeto que se superpone con la presente reivindicación 1. No se ha llevado a cabo ningún control en cuanto a si la prioridad de esta solicitud anterior ha sido reivindicada válidamente.

42

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

R^1 es 1,4-dioxepanilo o tetrahidropiran-4-ilo;

R^2 es $-N(R)-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y $-NR_2$ o

es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por $-(CH_2)_n-OH$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o

es $-(CH_2)_n$ -heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halogeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2N(R)-(CH_2)_2OCH_3$, $-N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2$ -morfolinilo o $-CH_2$ -pirrolidinilo o

es $(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

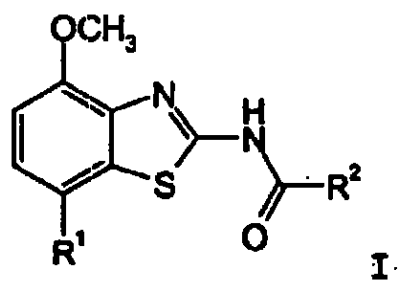
es $-N(R)$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halogeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

-CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂N(R)
 (CH₂)₂OCH₃ o -CH₂-N(R)C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono o
 es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
 es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o
 es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
 es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o
 es 2-aza-biciclo[2.2.2]decano;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 n es el número 0 ó 1;
 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general



en la que

R¹ es 1,4-dioxepanilo y
 R² es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6
 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios
 sustituyentes elegidos entre -(CH₂)_n-OH, alquilo de 1 a
 6 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de
 carbono o
 es -(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones,
 opcionalmente sustituido por -(CH₂)_n-OH o
 es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo aromático de 5 ó 6
 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a
 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono
 o -CH₂-pirrolidinilo o
 es cicloálquilo o

es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, -(CH₂)_n-morfolinilo, -(CH₂)_n-pirrolidinilo o -CH₂-N(CH₃)C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o

es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o

es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano;

o

R1 es tetrahidropiran-4-ilo y

R2 es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es -(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones o

es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es piperidin-1-ilo sustituido por hidroxilo y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la posición 4 o

es piperazin-1-ilo sustituido por isopropilo en la posición 4 o

es piridin-4-ilo sustituido por -CH₂-morfolinilo o

es piridin-4-ilo sustituido por -CH₂NH(CH₂)₂OCH₃ o

es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o

es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o

es 2-aza-biciclo[2.2.2]octano o

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es el número 0 ó 1;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es 1,4-dioxepan-6-ilo y R² tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación

5 2, dichos compuestos son:

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico,

10 1-ciclohexil-3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,

3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-1-
15 (1-metil-piperidin-4-il)-urea,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico,

20 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-

25 benzamida,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetra-

- hidro-piran-4-il)-acetamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (R)-tetrahidro-furano-2-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
5 ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicoti-
namida,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-
isonicotinamida,
10 trans 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metoxi-7-[1,4]dioxepan-6-
il-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-
carboxílico,
15 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico,
4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-benzamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
20 ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-
propionil-amino)-metil]-benzamida o
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirro-
lidin-1-il-isonicotinamida.

- 25 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, en la que R¹ es tetrahidropiran-4-ilo y R² tiene el signi-
ficado definido en la reivindicación 1.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son los siguientes:

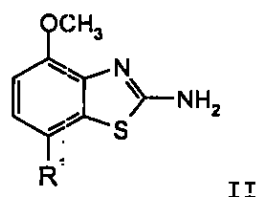
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea,
- 5 *trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- 1-(4-*cis*-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetra-
- 10 hidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahydro-piran-4-il)-urea,
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-urea,
- 15 (*rac*)-(exo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
- (*rac*)-(endo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
- [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
- 20 del ácido 4-isopropil-piperazina-1-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 25 [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida

- 7 -

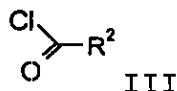
- del ácido 2-aza-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico,
 N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
 (tetrahidro-piran-4-il)-acetamida,
 N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
 5 morfolin-4-ilmetil-isonicotiramida,
 2-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
 piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida,
 (trans)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
 piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida,
 10 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
 del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,
 (exo)-(+)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-
 2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea o
 (exo)-(-)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-
 15 2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea.

7. Un proceso de obtención de un compuesto de la
 fórmula 1, definido en las reivindicaciones de 1 a 6, dicho
 proceso consiste en:

- 20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

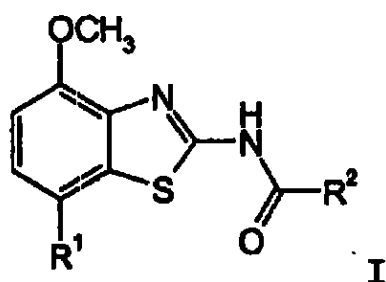


con un compuesto de la fórmula



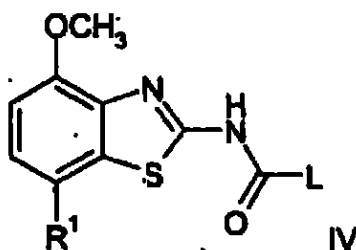
- 25 para obtener un compuesto de la fórmula

27

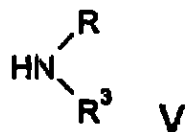


en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente o

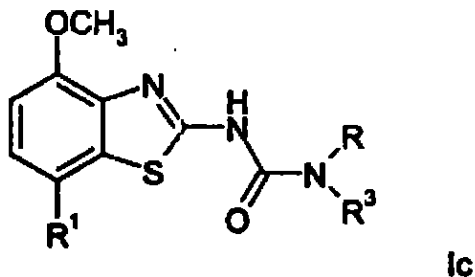
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 y R tienen los significados definidos anteriormente, L es un grupo saliente por ejemplo halógeno, -O- fenilo u O-alquilo inferior y R^3 es

-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -NR₂, o es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el supuesto de que se obtenga del modo reivindicado en la reivindicación 6 o por otro método equivalente.

9. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un medicamento según la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

11. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para el tratamiento de enfermedades.

12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de los medicamentos correspondientes destinados al tratamiento de las enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina A2A.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21755		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA416	
International application No. PCT/EP2004/005178	International filing date (day/month/year) 14.05.2004	Priority date (day/month/year) 19.05.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D417/14, C07D491/10, C07D417/04, A61K31/428, A61P25/28			
Applicant F. HOFFMAN-LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 5 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 30.11.2004		Date of completion of this report 03.05.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Wörth, C Telephone No. +49 89 2399-8726 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005178

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-33 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 received on 14.03.2005 with letter of 11.03.2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

51

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005178

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

54

1. **Re Item I (*Basis of the report*)**

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/053961 A (HOFFMANN LA ROCHE) 3 July 2003 (2003-07-03)
D2: WO 01/97786 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 December 2001 (2001-12-27)
D3: WO 03/049741 A (HOFFMANN LA ROCHE) 19 June 2003 (2003-06-19)
D4: WO 03/045385 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 June 2003 (2003-06-05)

Documents D1, D3 and D4 do not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT and will not be taken into consideration for the assessment of novelty, inventive step or industrial applicability.

With letter of March 11, 2005, the Applicant submitted an amended set of claims 1-12, wherein

- original claim 2 has been made dependent on claim 1
- the term "lower" in the original claims has been replaced by "C1-C6" according to page 5
- original claim 13 has been deleted.

The requirements of Art. 19 PCT are fulfilled.

2. **Re Item V (*Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement*)**

The present subject-matter relates to benzothiazoles substituted at position 7 with 1,4-dioxepanyl or tetrahydropyran-4-yl having affinity to the A_{2A}-receptor useful in CNS disorders related to that receptor.

2.1 **Novelty**

The subject-matter of the present application is presently considered as a selection over the range of compounds disclosed in D2, claim 17, in view to the restriction of present substituent R¹ (see definition of R⁴ in D2) and the methoxy-group at position 4 (see R¹ in D2).

2.2 **Inventive step**

Document D2 is considered as closest prior art. This document discloses benzothiazole derivatives (see D2, claim 17) having affinity to the A_{2A}-receptor

(see claim 33) being useful in the treatment of CNS disorders (see claim 1).

In view of this document, the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds having the same activity.

The solution provided consists in compounds of present claim 1.

The problem is considered as being solved in view of the table on pages 14 and 15.

The subject-matter of the present application consists in the selection of certain compounds (as defined in present claim 1) from the range of compounds described in document D2 (see claim 17 in D2). Such a selection can only be regarded as inventive, if the selected compounds present **unexpected effects** or properties in relation to the rest of the range.

With letter dated March 11, 2005, the Applicant submitted a set of experimental data indicating an **unexpectedly improved binding activity** for the A2a receptor for compounds of the present application vis-à-vis D2 (see present examples 6 and 29 vis-à-vis example 359 of D2, see present example 8 vis-à-vis example 72 of D2, see present example 34 vis-à-vis example 311 of D2).

The requirements of inventive step are fulfilled.

3. Re Item VI (*Certain documents cited*)

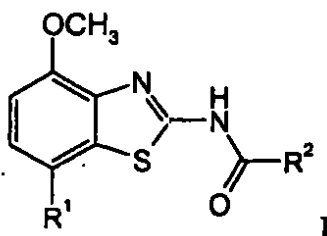
Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO03/053961*)	03.07.2003	05.12.2002	12.12.2001
WO03/049741	19.06.2003	05.12.2002	10.12.2001
WO03/045385	05.06.2003	18.11.2002	27.11.2001

*) Although WO 03/053961 does not contribute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT, it appears to disclose in claims 4 and 5 subject-matter which overlaps with present claim 1. No check has been made as to whether the priority of this prior application has been validly claimed.

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

R^1 is 1,4-dioxepanyl or tetrahydropyran-4-yl;

R^2 is $-N(R)-(CH_2)_n$ -5- or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl or $-NR_2$, or

is $-(CH_2)_n$ -5- or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by $-(CH_2)_n$ -OH, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, or

is $-(CH_2)_n$ -5- or 6 membered aromatic heterocycle, optionally substituted by C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, halogen, halogen- C_{1-6} -alkyl, $-CH_2N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2$ -morpholinyl or $-CH_2$ -pyrrolidinyl or

is $(CH_2)_n$ -cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy, or

is $-N(R)$ -cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or C_{1-6} -alkyl, or

is phenyl, optionally substituted by C_{1-6} -alkoxy, halogen, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, $-CH_2$ -pyrrolidin-1-yl, $-CH_2$ -morpholinyl, $-CH_2N(R)(CH_2)_2OCH_3$ or $-CH_2-N(R)C(O)-C_{1-6}$ -alkyl, or

is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane, or

is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or

is 1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decane, or

is $-N(R)$ -7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, or...

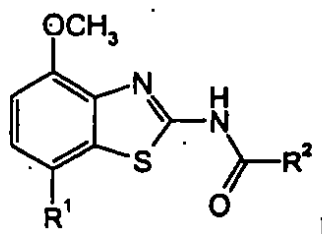
is 2-aza-bicyclo[2.2.2]decane;

R is hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

n is 0 or 1; and

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of the general formula according to claim 1,



wherein

R^1 is 1,4-dioxepanyl and

R^2 is -N(R)-(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of
 -(CH₂)_n-OH, C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy, or
 is -(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by -(CH₂)_n-OH, or
 is -N(R)-(CH₂)_n-5-or 6 membered aromatic heterocycle, optionally substituted by C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy or by -CH₂-pyrrolidinyl, or
 is cycloalkyl, or
 is -N(R)-cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy, or
 is phenyl, optionally substituted by C₁₋₆-alkoxy, halogen, -(CH₂)_nmorpholinyl, -(CH₂)_npyrrolidinyl or -CH₂-N(CH₃)C(O)- C₁₋₆-alkyl, or
 is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane, or
 is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or
 is 1-oxa-8-aza-spiro[4,5]decane;

or

R^1 is tetrahydropyran-4-yl and

R^2 is -N(R)-(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by C₁₋₆-alkyl, or
 is -(CH₂)_n-5-or 6 membered non aromatic heterocycle, or
 is -N(R)-cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or C₁₋₆-alkyl, or
 is piperidin-1-yl, substituted by hydroxy and C₁₋₆-alkyl in 4-position, or
 is piperazin-1-yl, substituted by isopropyl in 4-position, or
 is pyridine-4-yl, substituted by -CH₂-morpholinyl, or
 is pyridine-4-yl, substituted by -CH₂NH(CH₂)₂OCH₃, or

-36-

56

is -N(R)-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, or
is 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, or
is 2-aza-bicyclo[2.2.2]octane, or
is 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane;

R is hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

n is 0, 1 or 2; and

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹ is 1,4-dioxepan-6-yl and R² is as described in claim 1.

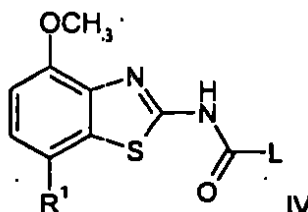
4. Compounds of formula I in accordance with claim 2, which compounds are
morpholine-4-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
1-cyclohexyl-3-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-urea,
4-hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
3-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-1-methyl-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-urea,
1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-methoxy-benzamide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-fluoro-benzamide,
cyclohexanecarboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-acetamide,
(R)-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
3-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid (7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-isonicotinamide,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-methoxy-isonicotinamide,

59

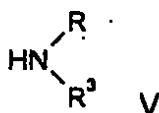
57

wherein R^1 and R^2 have the significances given above, or

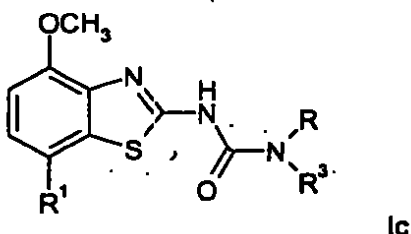
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



wherein R^1 and R are as defined above, L is a leaving group such as halogen, -O-phenyl or O- C_{1-6} -alkyl, and R^3 is $-(CH_2)_n$ -5- or 6 membered non aromatic heterocycle, optionally substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of C_{1-6} -alkyl or $-NR_2$, or is cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy or C_{1-6} -alkyl, or is 7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl; and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

8. A compound according to any one of claims 1 to 6, whenever prepared by a process as claimed in claim 6 or by an equivalent method.

9. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 6 and pharmaceutically acceptable excipients.

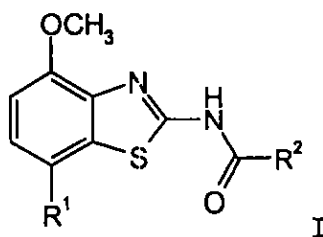
10. A medicament according to claim 9 for the treatment of diseases related to the adenosine receptor.

11. The use of a compound in any one of claims 1 to 6 for the treatment of diseases.

12. The use of a compound in any one of claims 1 to 6 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of diseases related to the adenosine A_{2A} receptor.

DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR ADENOSINA

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la que

R¹ es 1,4-dioxepanilo o tetrahidropiran-4-ilo;

R² es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y -NR₂ o es -(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por -(CH₂)_n-OH, alquilo inferior, alcoxi inferior o

es -(CH₂)_n-heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, -CH₂N(R)-(CH₂)₂OCH₃, -N(R)(CH₂)₂OCH₃, -CH₂-morfolinilo o -CH₂-pirrolidinilo o

es (CH₂)_n-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

es N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo inferior o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior,

-CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂N(R)(CH₂)₂OCH₃

- 1A -

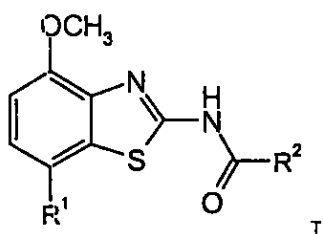
- o $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})$ -alquilo inferior o
es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o
es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
5 es $-\text{N}(\text{R})$ -7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o
es 2-aza-biciclo[2.2.2]decano;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0 ó 1;

- y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de
10 los mismos para el tratamiento de enfermedades en las que
interviene el receptor A2A.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



5 en la que

R^1 es 1,4-dioxepanilo o tetrahidropiran-4-ilo;

R^2 es $-N(R)-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo inferior o $-NR_2$ o

10 es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por $-(CH_2)_n-OH$, alquilo inferior, alcoxi inferior o

es $-(CH_2)_n$ -heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, $-CH_2N(R)-(CH_2)_2OCH_3$, $-N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2$ -morfolinilo o $-CH_2$ -pirrolidinilo o

es $(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

20 es $-N(R)$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo inferior o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi inferior, halógeno, halogeno-alquilo inferior, alquilo inferior, $-CH_2$ -pirrolidin-1-ilo, $-CH_2$ -morfolinilo, $-CH_2N(R)(CH_2)_2OCH_3$ o $-CH_2-N(R)C(O)$ -alquilo inferior o

25

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o
es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano o
es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o

5 es 2-aza-biciclo[2.2.2]decano;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0 ó 1;

y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son ligandos de receptores de adenosina. En concreto, los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con el receptor A_{2A} y una gran selectividad para los receptores A_1 y A_3 .

15 La adenosina modula un amplio abanico de funciones fisiológicas interaccionando con receptores específicos de superficie celular. El potencial de los receptores de adenosina como dianas farmacológicas se estudió por primera vez en 1982. Tanto en el sentido estructural como metabólico, la
20 adenosina es afín a los nucleótidos bioactivos siguientes: el trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) y el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP); al agente metilante bioquímico S-adenosil-L-metiona (SAM); y en sentido estructural a las coenzimas
25 NAD, FAD y a la coenzima A; y al RNA. Tanto la adenosina como estos compuestos afines son importantes para la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y para la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

Los receptores de adenosina se han clasificado en receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 , pertenecientes al grupo de los receptores asociados a la proteína G. La activación de los receptores de adenosina por la misma adenosina inicia el
5 mecanismo de transducción de señales. Estos mecanismos dependen del receptor asociado a la proteína G. Cada uno de los subtipos de receptores de adenosina se han caracterizado en sentido clásico por el sistema de efector de adenilato-ciclase, que utiliza el cAMP como segundo mensajero. Los
10 receptores A_1 y A_3 , fijados sobre proteínas G_i inhiben la adenilato-ciclase, conduciendo a una disminución de los niveles celulares de cAMP, mientras que los receptores A_{2A} y A_{2B} se fijan sobre proteínas G_s y activan la adenilato-ciclase, conduciendo a un aumento de los niveles celulares de
15 cAMP. Ya es conocido que el sistema de receptor A_1 incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales de iones tanto potasio como calcio. El subtipo A_3 , además de asociarse a la adenilato-ciclase, estimula la fosfolipasa C y de este modo activa los canales de iones calcio.

20 Se clona el receptor A_1 (326-328 aminoácidos) de varias especies (perro, hombre, rata, gato, gallina, vaca, cobaya) observándose entre las especies de mamíferos una identidad de secuencia del 90-95 %. Se clona el receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) de perro, rata, hombre, cobaya y ratón. Se clona
25 el receptor A_{2B} (332 aminoácidos) del hombre y del ratón con una homología del 45 % entre los receptores A_{2B} humano y A_1 y A_{2A} humanos. Se clona el receptor A_3 (317-320 aminoácidos) del hombre, rata, perro, conejo y oveja.

64

Se ha sugerido que los subtipos de receptores A_1 y A_{2A} desempeñan papeles complementarios en la regulación de la adenosina del suministro energético. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, se difunde desde la célula y
5 actúa localmente para activar los receptores de adenosina para que disminuyan la demanda de oxígeno (A_1) o aumenten la producción de oxígeno (A_{2A}) y de este modo restablezcan el equilibrio en el suministro energético: demanda dentro del tejido. Las acciones de ambos subtipos consisten en incre-
10 mentar la cantidad de oxígeno disponible en el tejido y de proteger las células contra el daño provocado por un desequilibrio de oxígeno a corto plazo. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena consiste en prevenir el daño durante los traumas, por ejemplo hipoxia, isquemia,
15 hipotensión y actividad de ataque epiléptico.

Además se sabe que la fijación del agonista receptor de adenosina para marcar las células que expresan el receptor A_3 de la rata se traduce en concentraciones mayores de trifosfato de inositol y de calcio intracelular, que potencia la
20 secreción inducida de antígeno potenciado de los mediadores inflamatorios. Por consiguiente, el receptor A_3 desempeña un papel en la medición de ataques asmáticos y otras reacciones alérgicas.

La adenosina es un neuromodulador, capaz de modular
25 muchos aspectos de la función fisiológica cerebral. La adenosina endógena, un eslabón fundamental entre el metabolismo energético y la actividad neuronal, varía en función del estado de comportamiento y del estado (pato)fisiológico. En

67

65

situación de una mayor demanda y una menor disponibilidad de energía (caso de hipoxia, hipoglucemia y/o actividad neuronal excesiva), la adenosina proporciona un poderoso mecanismo de realimentación protectora. La interacción con los receptores

5 de adenosina constituye una diana prometedora para la intervención terapéutica en un gran número de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo la epilepsia, trastornos de sueño, trastornos de movimiento (enfermedad de Parkinson o de Huntington), enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizo-

10 frenia o adicción. Un aumento de la liberación de neurotransmisores provoca traumas, por ejemplo hipoxia, isquemia y ataques epilépticos. Estos neurotransmisores son la causa última de la degeneración y muerte neurológicas, que provoca el deterioro del cerebro o la muerte del individuo. Los

15 agonistas de adenosina A_1 que imitan los efectos inhibidores centrales de la adenosina pueden ser, pues, útiles como agentes neuroprotectores. Se ha sugerido que la adenosina es un agente anticonvulsivo endógeno, que inhibe la liberación de glutamato desde neuronas excitadoras y que inhibe las

20 descargas (disparos) neuronales. Por lo tanto, los agonistas de adenosina pueden utilizarse como agentes antiepilépticos. Los antagonistas de adenosina estimulan la actividad del SNC y se han mostrado eficaces como mejoradores cognitivos. Los antagonistas selectivos A_{2a} tienen potencial terapéutico para

25 el tratamiento de varias formas de demencia, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, y de trastornos neurodegenerativos, p.ej. apoplejía. Los antagonistas receptores de adenosina A_{2a} modulan la actividad de las neuronas estriadas GABAérgicas y

68

regulan los movimientos suaves y bien coordinados, ofreciendo una terapia potencial de los síntomas parkinsonianos. La adenosina interviene además en un gran número de procesos fisiológicos involucrados en la sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión y adicción a las drogas (anfetamina, cocaína, opiáceos, etanol, nicotina, cannabinoides). Los fármacos que actúan como receptores de adenosina tienen por tanto un potencial como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimulantes respiratorios, antidepresivos y para tratar el abuso de drogas. Pueden utilizarse también para tratar el trastorno ADHD (attention deficit hyper-activity disorder).

En el sistema cardiovascular, la adenosina tiene un importante papel como agente cardioprotector. Los niveles de adenosina endógena aumentan como respuesta a la isquemia y a la hipoxia, protegiendo el tejido cardíaco durante y después del trauma (preacondicionado). Actuando sobre el receptor A_1 , los agonistas de adenosina A_1 pueden proteger contra la lesión provocada por la isquemia de miocardio y la reperfusión. La influencia moduladora de los receptores A_{2a} sobre la función adrenérgica puede tener implicaciones en un gran número de trastornos, por ejemplo la enfermedad de la arteria coronaria y el paro (insuficiencia) cardíaco. Los antagonistas A_{2a} pueden ser de un gran provecho terapéutico en situaciones en las que se desee una mayor respuesta anti-adrenérgica, por ejemplo durante una isquemia aguda de miocardio. Los antagonistas selectivos de receptores A_{2a} pueden ampliar además la eficacia de la adenosina en terminar las

arritmias supraventriculares.

La adenosina modula muchos aspectos de la función renal, incluida la liberación de renina, la velocidad de filtración glomerular y el caudal sanguíneo renal. Los compuestos que contrarrestan los efectos renales de la adenosina tienen un potencial en calidad de agentes de protección renal. Además, los antagonistas de adenosina A₃ y/o A_{2B} pueden ser útiles para el tratamiento del asma y de otras reacciones alérgicas y/o en el tratamiento de la diabetes mellitus y de la obesidad.

En numerosos documentos se describe el estado actual de los conocimientos sobre receptores de adenosina, por ejemplo en las publicaciones siguientes:

- Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, 619-641, (1998),
- 15 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, 707-719, (1998),
- J. Med. Chem., 41, 2835-2845, (1998),
- J. Med. Chem., 41, 3186-3201, (1998),
- J. Med. Chem., 41, 2126-2133, (1998),
- J. Med. Chem., 42, 706-721, (1999),
- 20 J. Med. Chem., 39, 1164-1171, (1996),
- Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999),
- Am. J. Physiol., 276, H1113-1116, (1999) o
- Naunyn Schmied, Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000).

Son también objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades, relacionadas con el receptor de adenosina A₂,

su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su fabricación así como el uso de compuestos de la fórmula I en el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema de adenosina, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, los déficits de respiración, la depresión, la adicción a las drogas, por ejemplo a las anfetaminas, la cocaína, los opiáceos, el etanol, la nicotina, los cannabinoides, o contra el asma, las reacciones alérgicas, la hipoxia, la isquemia, el ataque epiléptico y el abuso de sustancias. Los compuestos de la invención pueden ser útiles además como agentes sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anti-convulsivos y cardioprotectores contra trastornos tales como la enfermedad de la arteria coronaria y el fallo cardíaco. Las indicaciones más preferidas según la presente invención son aquellas en las que se basan en la actividad antagonista del receptor A_{2A} y que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, ciertos trastornos depresivos, la adicción a las drogas, la neuroprotección y la enfermedad de Parkinson así como el trastorno ADHD.

En este contexto, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo inferior pre-

feridos son los grupos de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "alcoxi inferior" significa un grupo, cuyo
5 resto alquilo tiene el significado definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones"
10 bones" significa anillos del tipo morfolina, piperazina, piperidina, tetrahidropirano o tetrahidrofurano.

El término "heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones" significa anillos tipo tiofeno, imidazol, pirazol o piridina.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente
15 aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-
20 toluenosulfónico, etcétera.

Son compuestos preferidos de la fórmula I de la presente solicitud son aquellos en la que R^1 es 1,4-dioxepan-6-ilo y R^2 tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo los ejemplos siguientes:

25 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico,

- 1-ciclohexil-3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,
- 5 3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
- 10 ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-benzamida,
- 15 N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-benzamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido ciclohexanocarboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetra-
- 20 hidro-piran-4-il)-acetamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (R)-tetrahydro-furano-2-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
- 25 N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-isonicotinamida,

- trans 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metoxi-7-[1,4]dioxepan-6-il-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxí-
5 lico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico,
4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida,
10 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-propionil-amino)-metil]-benzamida o
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida.
15

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es tetrahidropiran-4-ilo y R² tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 20 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea,
trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-
25 4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
1-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-

72

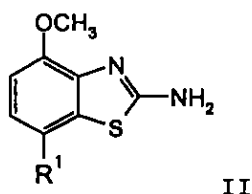
- metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea,
3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-
metil-1-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-urea,
(rac)-(exo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotia-
5 zol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
(rac)-(endo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotia-
zol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
del ácido 4-isopropil-piperazina-1-carboxílico,
10 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,
[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,
[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
15 del ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbo-
xílico,
[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
del ácido 2-aza-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico,
N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
20 (tetrahidro-piran-4-il)-acetamida,
N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida,
2-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida,
25 (trans)-2-(4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico)-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida,
[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,

75

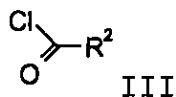
(exo)-(+)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea o
(exo)-(-)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea.

5 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos técnicos ya conocidos, por ejemplo, por los procesos descritos seguidamente, dichos procesos consisten en:

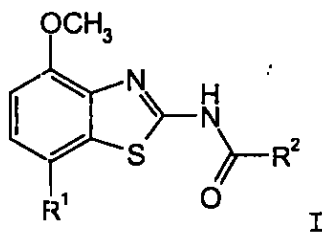
10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

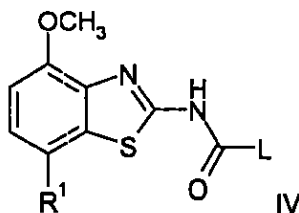


15 para obtener un compuesto de la fórmula

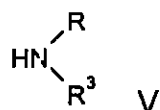


en la que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente o

20 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

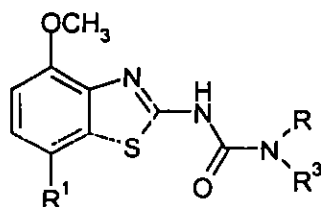


con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

5



Ic

en la que R¹ y R tienen los significados definidos anteriormente, L es un grupo saliente por ejemplo halógeno, -O-fenilo u O-alquilo inferior y R³ es -(CH₂)_n-heterociclo no
10 aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior o -NR₂, o es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo alquilo inferior; o es 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en las
15 sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En los ejemplos 1 - 55 y en los siguientes esquemas 1 - 3 se describe con mayor detalle la obtención de los compuestos de la fórmula I.

Los materiales de partida son compuestos conocidos o
20 que pueden obtenerse con arreglo a métodos técnicos ya conocidos.

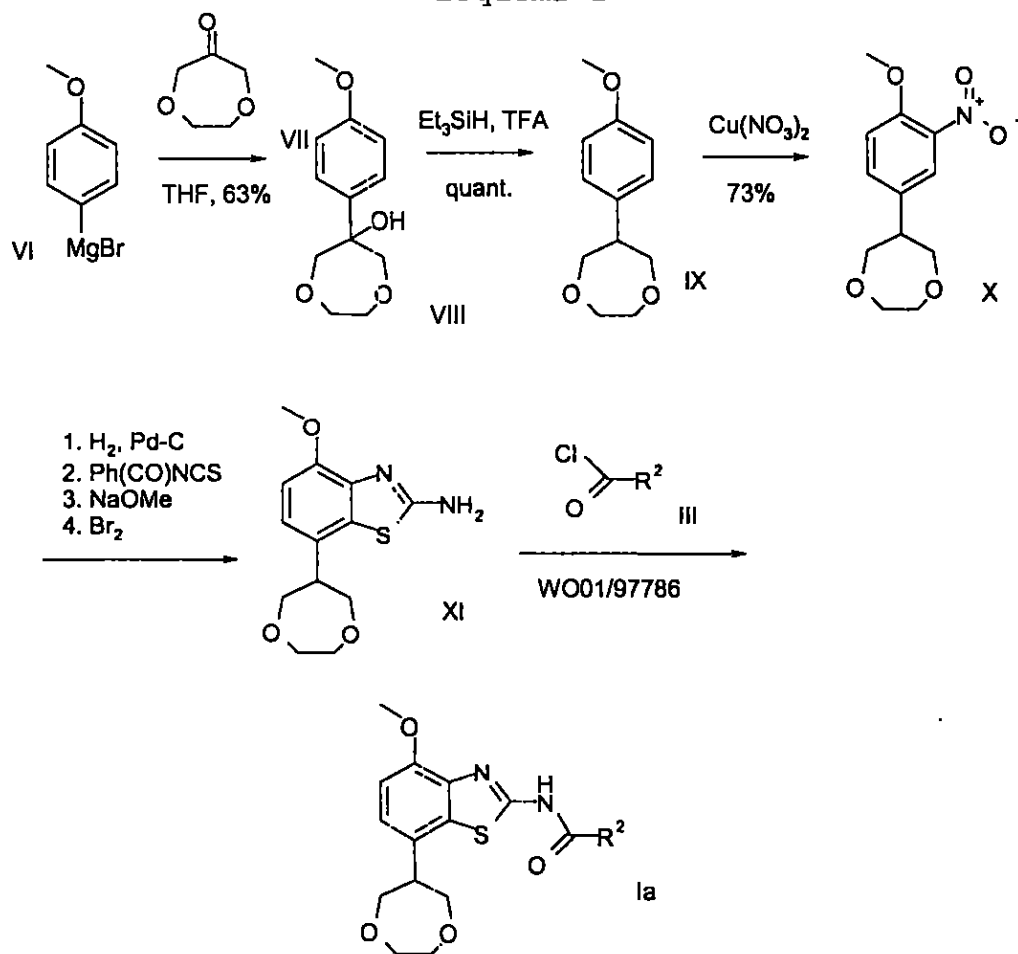
Obtención de compuestos de la fórmula I

La obtención del compuesto de la fórmula Ia se ha descrito del modo siguiente:

25

75

Esquema 1



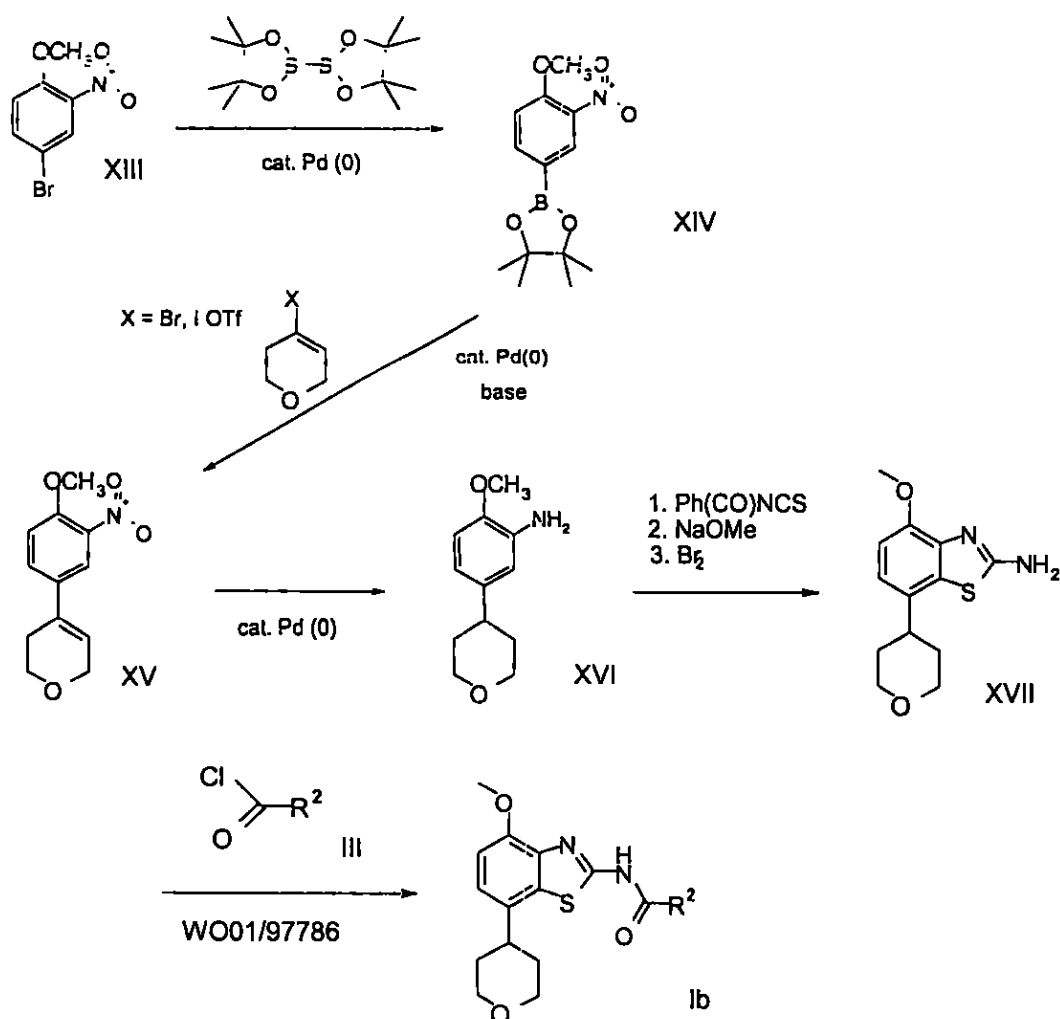
Obtención de compuestos de la fórmula (XI)

5 El compuesto intermedio 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina de la fórmula (XI) puede obtenerse partiendo del 6-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-[1,4]dioxepan (X) según métodos publicados en WO 01/97786. La obtención de com-
puestos de la fórmula Ia se describe también en WO 01/97786 y
10 en los correspondientes ejemplos de ejecución. La obtención de compuestos de las fórmulas (VIII), (IX) y (X) se describe con mayor detalle en los ejemplos 36, 37 y 38.

La obtención del compuesto intermedio de la fórmula XVII se ha descrito del modo siguiente:

78

Esquema 2



5 Obtención de compuestos de la fórmula (XIV)

El compuesto bromuro de arilo de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un ligero exceso de bis(pinacolato)diboro en un disolvente orgánico, preferentemente sulfóxido de dimetilo, que contiene un catalizador de paladio, preferentemente el aducto dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)pala-

10 dio(II)-diclorometano, y un exceso de acetato potásico. Se lleva a cabo la reacción a temperatura elevada, preferentemente en torno a 80 °C, durante 2-24 horas, preferentemente durante 2 horas. Se aísla el producto de la fórmula (XIV) por

métodos convencionales y se purifica preferentemente por cromatografía o recristalización.

Obtención de compuestos de la fórmula (XV)

Un método de obtención de compuestos de la fórmula (XV) consiste en el tratamiento de un compuesto de la fórmula (XIV) con un compuesto bromuro de vinilo, yoduro de vinilo o triflato de vinilo en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente el aducto dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)paladio(II)-diclorometano, y una base inorgánica, preferentemente carbonato sódico. Se lleva a cabo la reacción en una mezcla de disolventes, preferentemente una mezcla de etanol, tolueno y agua. Se lleva a cabo la reacción a temperatura elevada, preferentemente 80 °C, durante unas 0.1-2 horas, preferentemente durante 20 minutos. Se aísla el producto de la fórmula (XV) por métodos convencionales y se purifica preferentemente por cromatografía o recristalización. Los compuestos de partida bromuro de vinilo, yoduro de vinilo o triflato de vinilo pueden adquirirse en el comercio, por ejemplo los suministrados por Fluka, o pueden obtenerse por métodos técnicos de sobre conocidos.

Obtención de compuestos de la fórmula (XVI)

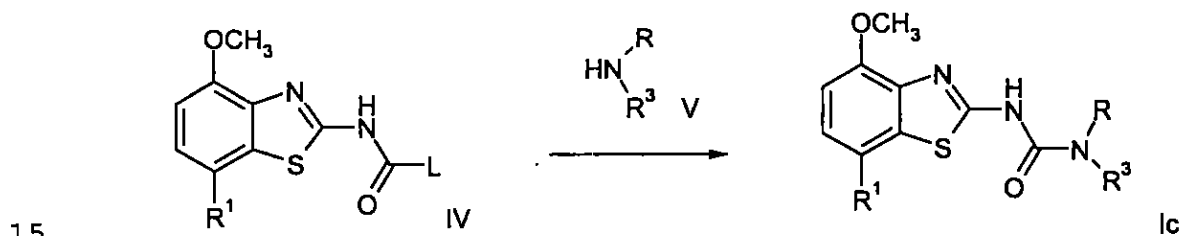
Los compuestos de la fórmula (XVI) pueden obtenerse por hidrogenación de compuestos de la fórmula (XV) en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferentemente paladio al 10 % sobre carbón. Estas reacciones pueden llevarse a cabo en muchos disolventes orgánicos, por ejemplo metanol, etanol, o tetrahidrofurano, preferentemente metanol, a temperatura ambiente y con una presión de una atmósfera o más, prefe-

rentemente con una atmósfera, durante 16-72 horas, preferentemente durante 72 horas. Se aísla el producto de la fórmula (XVI) por métodos convencionales y se purifica preferentemente por cromatografía o recristalización.

5 Obtención de compuestos de la fórmula (XVII)

El compuesto intermedio 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina de la fórmula (XVII) puede obtenerse partiendo de 2-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil-amina (XVI) con arreglo a los métodos publicados en WO 10 01/97786. La obtención de compuestos de la fórmula Ib empleando el compuesto intermedio de la fórmula (XVII) se describe también en el documento WO 01/97786.

Esquema 3



En dichas fórmulas, R^1 y R tienen los significados definidos anteriormente, L es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, -O-fenilo o O-alquilo inferior, y R^3 es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no 20 aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior o $-NR_2$; o es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo inferior; o es 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo.

Según el esquema 3 se pueden obtener los compuestos de 25 la fórmula Ic por los métodos habituales partiendo de los compuestos intermedios de la fórmula IV (compuestos cono-

cidos, descritos en WO 01/97786), del modo que se describe con mayor detalle en los ejemplos.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos y productos intermedios descritos en la memoria pueden efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de presión baja o de presión alta o una combinación estos procedimientos. La ilustración de los métodos idóneos de separación y aislamiento podrá conseguirse por referencia las obtenciones y ejemplos que se presentan a continuación. Sin embargo, es obvio que pueden utilizarse también otros métodos equivalentes de separación o aislamiento.

Sales de compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I pueden ser básicos, por ejemplo en los casos en los que el resto R contengan un grupo básico, por ejemplo un resto amina alifática o aromática. En tales casos, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido.

La conversión se realiza por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera, y ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico,

ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido
fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico,
ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido
etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico,
5 etcétera. La base libre se disuelve por ejemplo en un
disolvente orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo,
acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol, etcétera, y
el ácido se añade disuelto en un disolvente similar. Se
mantiene la temperatura entre 0°C y 50°C. La sal resultante
10 precipita espontáneamente o puede disolverse en un disolvente
menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos
de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes
bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente
15 estequiométrico de una base idónea, por ejemplo hidróxido
sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico,
amoníaco, etcétera.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición
farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacoló-
20 gicas valiosas. Se ha observado en concreto que los
compuestos de la presente invención son ligandos de recep-
tores de adenosina y poseen una gran afinidad con el receptor
A_{2A} de adenosina.

Los compuestos se investigan con arreglo a los ensayos
25 que se describen seguidamente.

Receptor de adenosina A_{2A} humano

El receptor de adenosina A_{2A} humano se expresa de modo
recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO)

empleando un sistema de expresión de virus de bosque semliki. Se recogen las células, se lavan dos veces por centrifugación, se homogeneizan y se lavan de nuevo por centrifugación. El perdigón final de membrana, lavado, se suspende en un tampón Tris (50 mM) que contiene 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ y 10 mM MgCl₂ (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de fijación del [³H]-SCH-58261 (Dionisotti y col., Br. J. Pharmacol. 121, 353, 1997; 1 nM) se lleva a cabo en placas de 96 hoyos en presencia de 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de esferillas de Ysi-poli-l-lisina SPA y 0,1 U de adenosina-desaminasa en un volumen final de 200 µl de tampón A. Se define la fijación no específica empleando un congénere de xantina-amina (XAC; 2 µM). Se ensayan los compuestos en 10 concentraciones desde 10 µM hasta 0,3 nM. Se realizan todos los ensayos por duplicado y se repiten por lo menos dos veces. Se incuban las placas de ensayo durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y después se determina la fijación de ligando con un contador de centelleo Packard Topcount. Se calculan los valores IC₅₀ empleando un programa de ajuste de curva no lineal y se calculan los valores Ki aplicando la ecuación de Cheng-Prussoff.

El valor pKi de los compuestos de la presente solicitud se sitúa entre 7,5 y 9,0. Los compuestos preferidos tienen un valor pKi > 8,5.

Ejemplo n°	hA ₂ (pKi)	Ejemplo n°	hA ₂ (pKi)
8	9,0	31	8,9
9	8,7	32	8,7
10	8,9	33	8,8
11	8,6	34	8,7
14	9,0	35	8,8
15	8,7	39	8,8
20	8,6	43	9,4
21	8,6	44	8,6
22	8,6	46	8,6
23	8,7	50	8,6
24	8,5	52	9,0
26	9,0	55	8,9
29	8,8	56	8,5
30	8,9		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéu-
ticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden
utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados
farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden adminis-
5 trarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas
recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda,
soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la admi-
nistración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en
forma de supositorios, parenteral, p.ej. en forma de solu-
10 ciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con
excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente iner-

tes, para fabricar los preparados farmacéuticos. Los excipientes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden ser la lactosa, el almidón de maíz o derivados de los mismos, el talco, los ácidos esteáricos y sus sales, etcétera. Los excipientes idóneos para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etcétera. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo puede que no sea necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos para supositorios son por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos, etcétera.

Los preparados farmacéuticos pueden llevar además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéu-

ticamente activas adicionales a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inerte.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la
5 fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son
útiles para el control o prevención de enfermedades basadas
en la actividad antagonista del receptor de adenosina, por
ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkin-
son, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el
10 dolor, los déficits de respiración, la depresión, el asma,
las reacciones alérgicas, la hipoxia, la isquemia, el ataque
epiléptico y el abuso de sustancias. Además, los compuestos
de la presente invención pueden ser útiles como agentes
sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilép-
15 ticos, anticonvulsivos y cardioprotectores y para la fabri-
cación de los medicamentos correspondientes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la pre-
sente invención son aquellas que incluyen trastornos del sis-
tema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o preven-
20 ción de ciertos trastornos depresivos, la neuroprotección y
la enfermedad de Parkinson.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y,
evidentemente, tendrá que ajustarse a las peculiaridades
individuales en cada caso concreto. Para la administración
25 oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000
mg de un compuesto de la fórmula general I por día o la
cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente acep-
table del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma

de dosis única o puede dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse a criterio del facultativo.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

5	<u>ele- ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	<u>mento</u>				
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
10	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con
15 agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
4. Se añade el elemento 5 y se realiza el mezclado durante tres minutos; se prensan en una prensa idónea.

20 Formulación de cápsulas

	<u>ele- ingredient</u>	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	<u>mento</u>				
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
25	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

La obtención y ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no deben tomarse como una limitación de su alcance.

10 **Ejemplo 1**

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico

Se hace reaccionar en primer lugar la 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina con cloroformiato de fenilo del modo descrito para el (4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-carbamato de bencilo en WO 01/97786 y después con morfolina. La purificación habitual, la cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y la liofilización final permiten obtener el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 394 (M+H⁺).

Aplicando el método general del ejemplo 1 se pueden obtener los compuestos de los ejemplos de 2 a 7.

Ejemplo 2

25 **(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico**

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente amarillo.

EM: $m/e = 392$ ($M+H^+$).

Ejemplo 3

1-ciclohexil-3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea

5 Empleado 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y ciclohexil-metilamina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco ligeramente mate. EM: $m/e = 420$ ($M+H^+$).

Ejemplo 4

10 **(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico**

Empleado 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 4-hidroximetil-piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco
15 mate. EM: $m/e = 422$ ($M+H^+$).

Ejemplo 5

3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea

Empleado 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 1-metil-4-(metilamino)-piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de
20 polvo ligeramente marrón. EM: $m/e = 435$ ($M+H^+$).

Ejemplo 6

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

25 Empleado 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de

polvo blanco mate. EM: $m/e = 450$ ($M+H^+$).

Ejemplo 7

**(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico**

5 Empleado 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 4-hidroxi-piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco mate. EM: $m/e = 408$ ($M+H^+$).

Ejemplo 8

10 **(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico**

Se hacen reaccionar la 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y el ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico del modo descrito para la N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida en el documento WO 01/9786. Con la
15 purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofilización final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM: $m/e = 405$ ($M+H^+$).

Aplicando el método general del ejemplo 1 se obtienen
20 los compuestos de los ejemplos de 9 a 16.

Ejemplo 9

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-benzamida

Empleado 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y el ácido 4-metoxi-benzoico se obtiene el compuesto
25 epigrafiado en forma de polvo blanco. EM: $m/e = 415$ ($M+H^+$).

Ejemplo 10

89.

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-benzamida

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 4-fluor-benzoico se obtiene el compuesto
5 epigrafiado en forma de polvo blanco. EM: m/e = 403 (M+H⁺).

Ejemplo 11

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido ciclohexanocarboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM: m/e = 391
10 (M+H⁺).

Ejemplo 12

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida
15

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido tetrahidropiran-4-il-acético se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM: m/e = 407
(M+H⁺).

Ejemplo 13
20

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (R)-tetrahidro-furano-2-carboxílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido (R)-tetrahidrofurano-2-carboxílico se obtiene
25 el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. EM: m/e = 379 (M+H⁺).

Ejemplo 14

92

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico se obtiene
5 el compuesto epigrafiado. EM: m/e = 389 (M+H⁺).

Ejemplo 15

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido isonicotínico se obtiene el compuesto
10 epigrafiado. EM: m/e = 386 (M+H⁺).

Ejemplo 16

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-isonicotinamida

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 2-metoxi-isonicotínico se obtiene el
15 compuesto epigrafiado. EM: m/e = 416 (M+H⁺).

Aplicando el método general del ejemplo 1 se obtienen los compuestos de los ejemplos de 17 a 34.

Ejemplo 17

trans 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metoxi-7-[1,4]dioxepan-6-il-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y trans-4-metilamino-
25 ciclohexanol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 452 (M+H⁺).

Ejemplo 18

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carbo-
xílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
5 ilamina, cloroformiato de fenilo y (1S,4S)-2-oxa-5-aza-
biciclo[2.2.1]heptano se obtiene el compuesto epigrafiado en
forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 422 (M+H⁺).

Ejemplo 19

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
10 del ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
ilamina, cloroformiato de fenilo y 4-metoxi-piperidina se
obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco
mate. EM: m/e = 438 (M+H⁺).

15 Ejemplo 20

3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-
il]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotia-
zol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 1-metil-4-(metil-
20 amino)piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma
de cristales blancos (rendimiento: 56%). EM: m/e = 419
(M+H⁺), p.f. 152-155°C.

Ejemplo 21

trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetra-
25 hidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotia-
zol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (trans)-4-metil-
amino-ciclohexanol se obtiene el compuesto epigrafiado en

forma de cristales blancos, p.f. 160°C, (rendimiento: 76 %).

EM: m/e = 420 (M+H⁺), p.f. 160 °C.

Ejemplo 22

**cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
5 piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea**

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (cis)-4-metilamino-ciclohexanol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 70 %). EM: m/e = 420 (M+H⁺), p.f.
10 191-193 °C.

Ejemplo 23

1-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (cis)-1-metil-4-metilamino-ciclohexanol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco (rendimiento: 64 %). EM: m/e = 434 (M+H⁺), p.f. 211-213 °C.

Ejemplo 24

20 **3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea**

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado en
25 forma de sólido blanco (rendimiento: 16 %). EM: m/e = 406 (M+H⁺), p.f. 237-238 °C.

Ejemplo 25

3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-urea

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y metil-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (rendimiento: 80 %). EM: m/e = 406 (M+H⁺), p.f. 185-186 °C.

Ejemplo 26

(rac)-(exo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (exo)-metil-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (rendimiento: 93 %). EM: m/e = 418 (M+H⁺), p.f. 197-200 °C.

Ejemplo 27

(rac)-(endo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (endo)-metil-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (rendimiento: 45 %). EM: m/e = 418 (M+H⁺), p.f. 214-216 °C.

Ejemplo 28

[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 4-isopropil-piperazina-1-carboxílico

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 1-isopropil-pipera-

zina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos (rendimiento: 36 %). EM: m/e = 419 (M+H⁺), p.f. 200-204 °C.

Ejemplo 29

5 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (rendimiento: 53 %). EM: m/e = 434 (M+H⁺), p.f. 208-209 °C.

Ejemplo 30

15 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido 4-hidroxí-4-metil-piperidina-1-carboxílico

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 4-hidroxí-4-metil-piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (rendimiento: 56 %). EM: m/e = 406 (M+H⁺),
20 p.f. 90-95 °C.

Ejemplo 31

25 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico

Empleando 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (1S,4S)-2-aza-5-oxabiciclo-[2.2.1]heptano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (rendimiento: 52 %). EM: m/e =

390 (M+H⁺), p.f. 193-197 °C.

Ejemplo 32

**[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido 2-aza-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico**

5 Empleado 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos mates (rendimiento: 53%). EM: m/e = 402 (M+H⁺), p.f. 237-239°C.

10 **Ejemplo 33**

N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida

15 Empleado 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina y ácido (tetrahidro-piran-4-il)-acético se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos (rendimiento: 17 %). EM: m/e = 391 (M+H⁺), p.f. 218-220 °C.

Ejemplo 34

20 **N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida**

25 Se calientan a 30°C durante 30 min la 2-clorometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida (300 mg, 0,72 mmoles) y morfolina (2,1 ml, 25 mmoles). A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se trata con diclorometano (15 ml) y con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (15 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con

95

98

sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (gel de sílice, eluyente: cloroformo/acetato de etilo, después cloroformo/metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento: 60 %). EM: m/e = 469 ($M+H^+$), p.f. 199-201 °C.

Ejemplo 35

2-[(2-Metoxi-etilamino)-metil]-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la 2-clorometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida y 2-metoxi-etilamina por un método exactamente igual que el descrito para la N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida, resultando un sólido amarillo (rendimiento: 60%). EM: m/e = 457 ($M+H^+$), p.f. 93-95 °C.

Se obtiene la 2-clorometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida partiendo de la 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina y del ácido 2-clorometil-isonicotínico exactamente por el mismo método descrito para la (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico. Sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 60 %). EM: m/e = 419 ($M+H^+$).

Ejemplo 36

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]-

decano se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 448 (M+H⁺).

Ejemplo 37

**(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
5 del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico**

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 4-hidroximetil-4-metil-piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 436 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 38**

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-3-metil-benzamida

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 4-fluor-3-metil-benzoico se obtiene el
15 compuesto epigrafiado por el mismo método que se ha descrito para la (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, resultando un polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 417 (M+H⁺).

Ejemplo 39

20 **4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida**

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 4-clorometil-benzoico se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método que se ha descrito para la
25 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, resultando un polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 434 (M+H⁺).

Ejemplo 40

97

100

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida

Se hacen reaccionar la 4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida y la pirrolidina por el método descrito para la N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida en el documento WO 01/9786. Con la purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofilización final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 468 (M+H⁺).

Ejemplo 41

2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 2-clorometil-isonicotínico se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método descrito para la (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, resultando un sólido marrón. EM: m/e = 435 (M+H⁺).

Ejemplo 42

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-([(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-benzamida

Se hace reaccionar la 4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida y N-(2-metoxietil)-metilamina por el método descrito para la N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida en el documento WO 01/97786. Con la purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofili-

98.

101

99
zación final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón. EM: m/e = 486 (M+H⁺).

Ejemplo 43

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
5 del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Empleando 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método descrito para la (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
10 ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, resultando un sólido blanco. EM: m/e = 389 (M+H⁺).

Ejemplo 44

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-
[(metil-propionil-amino)-metil]-benzamida

15 Se añade hidruro sódico (4,8 mg, disp. al 60% en aceite mineral, 0,2 mmoles) a la N-metilpropionamida (1 ml, 11 mmoles), y después 4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida (50 mg, 1,2 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante 3 h. Se enfría
20 la mezcla, se diluye con agua (5 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran por evaporación. La purificación final por cromatografía HPLC preparativa y liofilización final permiten obtener el
25 compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (23 mg, rendimiento: 42%). EM: m/e = 484 (M+H⁺).

Ejemplo 45

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-

[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-isonicotinamida

Se hacen reaccionar la N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-bromo-isonicotinamida y la N-(2-metoxi-etil)-metilamina del modo descrito para la 2-(2-metoxi-etil-amino)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en el documento WO 03/043636. Con la purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofilización final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 473 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 46**

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida

Se hacen reaccionar la N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-bromo-isonicotinamida y la pirrolidina del modo descrito para la 2-(2-metoxi-etilamino)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en el documento WO 03/043636. Con la purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofilización final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 455 (M+H⁺).

20

Ejemplo 47

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirrolidin-1-ilmetil-isonicotinamida

Se hacen reaccionar la 2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida y la N-(2-metoxietil)-metilamina del modo descrito para la 2-([(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en el documento WO

25

03/043636. Con la purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofilización final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento: 48%), p.f. 108-111°C, EM: m/e = 469 (M+H⁺).

Ejemplo 48

**N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-isonicotinamida**

Se hacen reaccionar la 2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida y pirrolidina del modo descrito para la 2-[[[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en el documento WO 03/043636. Con la purificación habitual, cromatografía HPLC preparativa en fase inversa y liofilización final se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento: 56%), p.f. 100-107 °C, EM: m/e = 487 (M+H⁺).

Ejemplo 49

2-bromo-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

Empleando la 7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y el ácido 2-bromo-isonicotínico se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método que se ha descrito para la (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico, resultando un polvo blanco mate. EM: m/e = 452 (M+H⁺).

Ejemplo 50

(trans)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-[4-metoxi-7-(tetra-

102

hidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina y el ácido (4-hidroxi-ciclohexil)-acético se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método descrito
5 para la N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-(tetrahidropiran-4-il)-acetamida, resultando cristales blancos (rendimiento: 25 %), p.f. 120-145 °C, EM: m/e = 405 (M+H⁺).

Ejemplo 51

10 **[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido (R)-tetrahydro-furano-2-carboxílico**

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina y el ácido (R)-tetrahydro-furano-2-carboxílico se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método
15 descrito para la N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetamida en forma de sólido blanco mate (rendimiento: 62 %), p.f. 158-161 °C, EM: m/e = 363 (M+H⁺).

Ejemplo 52

20 **[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico**

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y 4-hidroximetil-piperidina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de
25 cristales blancos (rendimiento: 87 %), p.f. 202-203.5 °C, EM: m/e = 406 (M+H⁺).

Ejemplo 53

1-(1-dimetilamino-piperidin-4-il)-3-[4-metoxi-7-(tetra-

105

hidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y N,N,N'-trimetil-piperidina-1,4-diamina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos (rendimiento: 77 %), p.f. 167-170 °C, EM: m/e = 448 (M+H⁺).

Ejemplo 54**N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida**

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina y el ácido (tetrahidro-furan-2-il)-acético se obtiene el compuesto epigrafiado por el mismo método descrito para la N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida en forma de sólido blanco (rendimiento: 50 %), p.f. 170-174 °C, EM: m/e = 377 (M+H⁺).

Ejemplo 55**(exo)-(+)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea**

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (exo)-metil-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amina se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de racemato. Con la resolución quiral a través de una columna Chiralpak AD (eluyente: EtOH al 20 % en heptano) se obtiene un primer isómero eluido en forma de cristales blancos (rendimiento: 39 %), p.f. 185-188 °C, EM: m/e = 418 (M+H⁺).

Ejemplo 56

(exo)-(-)-3-[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzo-
tiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea

Empleando la 4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzo-
tiazol-2-ilamina, cloroformiato de fenilo y (exo)-metil-(7-
5 oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amina se obtiene el compuesto
epigrafiado en forma de racemato. Por resolución quiral a
través de una columna Chiralpak AD (eluyente: EtOH al 20 % en
heptano) se obtiene un segundo isómero eluido en forma de
sólido blanco (rendimiento: 29 %), p.f. 155-190 °C, EM: m/e =
10 418 (M+H⁺).

Compuestos intermedios:

Ejemplo 57

6-(4-metoxifenil)-[1,4]-dioxepan-6-ol (VIII)

En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad se
15 agita con reflujo magnesio (1,27 g, 0,053 moles), secado
previamente en una estufa a 75°C durante 1 h. Se añade un
cristal de yodo y después se añade por goteo durante 15 min
una solución de 4-metoxibromobenceno en THF (50 ml). La
reacción se inicia después de la adición de 10 ml de esta
20 solución. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla
reaccionante a reflujo durante 2 h. Se enfría la solución
resultante de color gris a 0°C y se le añade por goteo una
solución de 1,4-dioxepan-6-ona (obtenida por el método
descrito en US-4 410 354) (5,08 g, 0,044 moles) en THF (25
25 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente
durante una noche y después se concentra por evaporación. Se
acidifica el residuo hasta pH = 1 con HCl 1N y se extrae con
éter (2 x 250 ml). Se lavan los extractos etéreos con agua,

104

107

105

se secan (MgSO_4), se filtra y se concentran, obteniéndose un sólido marrón pegajoso (9,45 g). Se purifica este por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos. Se concentran las fracciones
5 relevantes, obteniéndose el producto deseado (6,21 g, 63 %).

Ejemplo 58

6-(4-metoxifenil)-[1,4]-dioxepan (IX)

A una solución de 6-(4-metoxifenil)-[1,4]-dioxepan-6-ol (6,20 g, 0,028 mol) en CH_2Cl_2 se le añade trietilsilano (3,53
10 g, 0,031 moles) y ácido trifluoracético (35,1 g, 0,31 moles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante una noche. Se basifica la mezcla reaccionante con una solución de K_2CO_3 hasta $\text{pH} = 10$. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el producto
15 deseado en forma de aceite rojo (5,84 g, 100 %).

Ejemplo 59

6-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-1,4-dioxepan (X)

En un matraz de tres bocas y 100 ml de capacidad se calienta a 65°C una solución de 6-(4-metoxifenil)-1,4-dioxepan (5,84 g, 0,028 moles) y anhídrido acético (40 ml). se
20 retira el calentador y se añade en porciones durante 2 horas el nitrato de cobre (II) (7,7 g, 0,033 mol) al tiempo que se mantiene la temperatura entre 60 y 70°C (atención: reacción exotérmica). Una vez finalizada la adición se agita la
25 suspensión azul a 65°C durante 1,5 h más. Se añade agua (400 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora, después se añade K_2CO_3 en forma sólida hasta $\text{pH} = 10$. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se reúnen las fases

108

orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y concentran por evaporación, obteniéndose un aceite rojo (7,37 g). Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna eluyendo con EtOAc al 20 %-30 % en hexanos. Se reúnen las 5 fracciones relevantes y se concentran, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite anaranjado (5,80 g, 83 %). EM: $m/e = 254$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 60

7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina

10 (XI)

Se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 6-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-1,4-dioxepan exactamente por el método descrito en el documento WO 01/97786 para la 4-metoxi-7-fenoxi-benzotiazol-2-il-amina en un rendimiento del 57 % (3,7 15 g). EM: $m/e = 281$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 61

**4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il-
amina (XVII)**

20 a) 2-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolano

A una solución agitada de 1,30 g (5,60 mmoles) de 4-bromo-2-nitroanisol en 25 ml de DMSO se le añaden 1,57 g (6,16 mmoles) de bis(pinacolato)diboro, 123 mg (0,17 mmoles) del aducto dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)pala- 25 dio(II)-diclorometano y 1,65 g (16,8 mmoles) de acetato potásico. Se calienta la mezcla a 80°C , se mantiene durante 2 h y después se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen

106

109

las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 1/2 y después solo acetato de etilo) se obtienen 1,39 g de 2-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en forma de sólido blanco mate. EM-ES m/e (%): 280 ($M+H^+$, 100).

b) 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

A una solución agitada de 4,36 g (15,6 mmoles) de 2-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y 3,30 g (14,2 mmoles) de trifluormetanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo en 33 ml de etanol y 82 ml de tolueno se le añaden 580 mg (0,71 mmoles) del aducto dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-diclorometano. Se calienta la mezcla a 80 °C y se le añaden por goteo 16,5 ml (33,0 mmoles) de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 minutos y después se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 1/4) se obtienen 2,00 g (60 %) de 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano en forma de sólido ligeramente amarillo. EM-ES m/e (%): 253 ($M+NH_4^+$, 100), 236 ($M+H^+$, 24).

c) 2-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-fenilamina

A una solución agitada de 3,30 g (14,0 mmoles) de 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano en 70 ml de metanol y 70 ml de diclorometano se le añade una punta de

110

100
espátula de paladio al 10 % sobre carbón y entonces se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos en atmósfera de hidrógeno. A continuación se filtra la mezcla, se lava con diclorometano y se concentra el líquido filtrado
5 con vacío, obteniéndose 2,75 g (95 %) de 2-metoxi-5-(tetra-
hidro-piran-4-il)-fenilamina en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM-ES m/e (%): 208 ($M+H^+$, 100).

d) 1-benzoil-3-[2-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-fe-
nil]-tiourea

10 A una solución agitada de 1,11 g (14,6 mmoles) de rodanida amónica en 60 ml de acetona se le añaden por goteo 1,54 ml (13,3 mmoles) de cloruro de benzoílo y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 10 minutos. Después se le añade por goteo una solución de 2,75 g (13,3 mmoles) de 2-
15 metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-fenilamina en 30 ml de acetona y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 10 minutos más. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con diclorometano.
20 Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 1/1) y trituración en éter se obtienen 3,25 g (66 %) de 1-benzoil-3-[2-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-
fenil]-tiourea en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%): 371
25 ($M+H^+$, 100).

e) [2-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-tiourea

A una solución agitada de 3,25 g (8,77 mmoles) de 1-benzoil-3-[2-metoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-tiourea

111

en 45 ml de metanol se le añaden por goteo 0,25 ml (1,32 mmoles) de una solución 5,3 M de metilato sódico y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se seca con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetato de etilo) se obtienen 1,90 g (81 %) de [2-metoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-tiourea en forma de espuma blanca. EM-ES m/e (%): 267 (M+H⁺, 100).

10 f) 4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il-amina

A una solución agitada de 1,90 g (7,13 mmoles) de [2-metoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-tiourea en 20 ml de ácido acético calentada a 80 °C se le añaden por goteo 1,45 ml (8,27 mmoles) de ácido bromhídrico (solución 5,7 M en ácido acético) y se prosigue la agitación a 80 °C durante 30 minutos. Entonces se añaden por goteo 0,56 ml (7,85 mmoles) de DMSO y se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 30 minutos más. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte lentamente sobre una solución de bicarbonato sódico y se añade acetato de etilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se recogen los cristales formados por filtración y se lavan con acetato de etilo. Se separan las aguas madres y se concentra la fase orgánica con vacío hasta 5 ml. Se recoge por filtración una segunda masa de cristales y se reúne con la recogida en primer lugar, obteniéndose 920 mg (49 %) de la 4-metoxi-7-

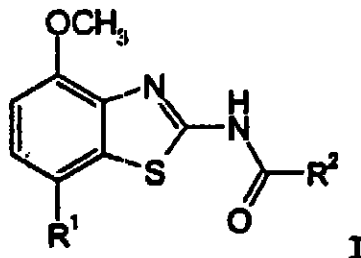
- 51. -

(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-ilamina en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%): 265 ($M+H^+$, 100).

111

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

R^1 es 1,4-dioxepanilo o tetrahidropiran-4-ilo;

R^2 es $-N(R)-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y $-NR_2$ o

es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por $-(CH_2)_n-OH$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o

es $-(CH_2)_n$ -heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halogeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-CH_2N(R)-(CH_2)_2OCH_3$, $-N(R)(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2$ -morfolinilo o $-CH_2$ -pirrolidinilo o

es $(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

es $-N(R)$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halogeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

114

112

-CH₂-pirrolidin-1-ilo, -CH₂-morfolinilo, -CH₂N(R)
(CH₂)₂OCH₃ o -CH₂-N(R)C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono o

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o

es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o

es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano o

es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o

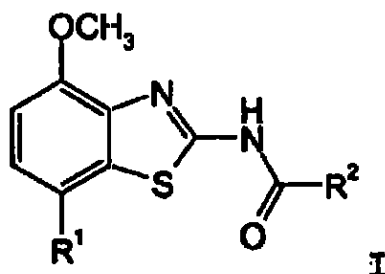
es 2-aza-biciclo[2.2.2]decano;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es el número 0 ó 1;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general



en la que

R¹ es 1,4-dioxepanilo y

R² es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6
eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios
sustituyentes elegidos entre -(CH₂)_n-OH, alquilo de 1 a
6 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de
carbono o

es -(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones,
opcionalmente sustituido por -(CH₂)_n-OH o

es -N(R)-(CH₂)_n-heterociclo aromático de 5 ó 6
eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a
6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono
o -CH₂-pirrolidinilo o

es cicloálquilo o

115

es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o

es fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-(CH_2)_n$ -pirrolidinilo o $-CH_2-N(CH_3)C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano o

es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o

es 1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano;

o

R1 es tetrahidropiran-4-ilo y

R2 es -N(R)- $(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es $-(CH_2)_n$ -heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones o

es -N(R)-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

es piperidin-1-ilo sustituido por hidroxilo y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la posición 4 o

es piperazin-1-ilo sustituido por isopropilo en la posición 4 o

es piridin-4-ilo sustituido por $-CH_2$ -morfolinilo o

es piridin-4-ilo sustituido por $-CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ o

es -N(R)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o

es 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano o

es 2-aza-biciclo[2.2.2]octano o

es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es el número 0 ó 1;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es 1,4-dioxepan-6-ilo y R² tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación

5 2, dichos compuestos son:

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico,

10 1-ciclohexil-3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,

3-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-metil-1-

15 (1-metil-piperidin-4-il)-urea,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico,

20 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxibenzamida,

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-

25 benzamida,

(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,

N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetra-

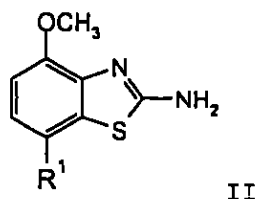
- hidro-piran-4-il)-acetamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (R)-tetrahidro-furano-2-carboxílico,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
5 ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicoti-
namida,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-
isonicotinamida,
10 trans 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metoxi-7-[1,4]dioxepan-6-
il-benzotiazol-2-il)-1-metil-urea,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-
carboxílico,
15 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico,
4-clorometil-N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-benzamida,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del
20 ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico,
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-
propionil-amino)-metil]-benzamida o
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirro-
lidin-1-il-isonicotinamida.
25 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, en la que R¹ es tetrahidropiran-4-ilo y R² tiene el signi-
ficado definido en la reivindicación 1.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son los siguientes:
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-il)-urea,
- 5 *trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- 1-(4-*cis*-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetra-
- 10 hidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-urea,
- 3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-urea,
- 15 (*rac*)-(exo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
- (*rac*)-(endo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
- 20 del ácido 4-isopropil-piperazina-1-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico,
- 25 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico,
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida

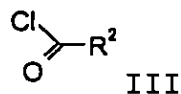
- del ácido 2-aza-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico,
N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida,
N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-
5 morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida,
2-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-isonicotinamida,
(trans)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-
piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida,
10 [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida
del ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico,
(exo)-(+)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-
2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea o
(exo)-(-)-3-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-
15 2-il]-1-metil-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-urea.

7. Un proceso de obtención de un compuesto de la
fórmula 1, definido en las reivindicaciones de 1 a 6, dicho
proceso consiste en:

- 20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

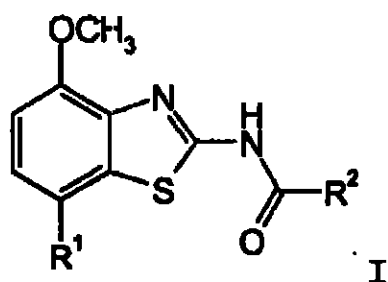


con un compuesto de la fórmula



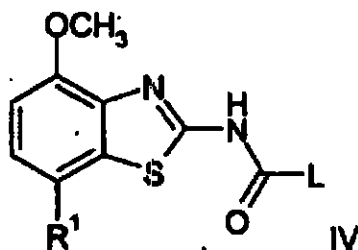
- 25 para obtener un compuesto de la fórmula

118

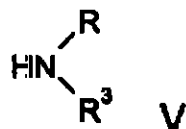


en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente o

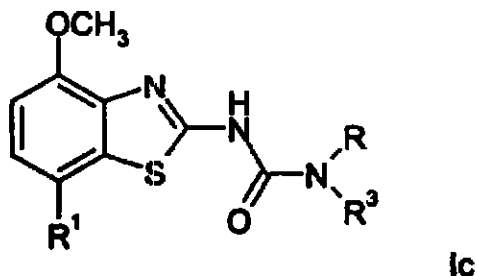
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 y R tienen los significados definidos anteriormente, L es un grupo saliente por ejemplo halógeno, -O- fenilo u O-alquilo inferior y R^3 es

121

119

-(CH₂)_n-heterociclo no aromático de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o -NR₂, o es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por hidroxí o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo; y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el supuesto de que se obtenga del modo reivindicado en la reivindicación 6 o por otro método equivalente.

9. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un medicamento según la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

122

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-10-31-651
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

Alexander Flohr, químico, ciudadano alemán
St. Galler-Ring 142, CH-4052 Basilea, Suiza

Roland Jacob-Roetne, químico, ciudadano alemán
Oberer Baselblick 37, D-79594 Inzlingen, Alemania

Roger David Norcross, químico, ciudadano británico
Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden, Suiza

Claus Riemer, químico, ciudadano alemán
Opitzstrasse 5, D-79110 Freiburg, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de benzotiazol como ligandos del receptor adenosina

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
-------------	------------------------------	-------------------

Europa 19.05.2003

03011039.9

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos inventado, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza

El 16 de junio de 2003

(firma: ilegible)	Alexander Flohr
(firma: ilegible)	Roland Jacob-Roetne
(firma: ilegible)	Roger David Norcross
(firma: ilegible)	Claus Riemer

Se requiere legalización

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Alexander Flohr, Roland Jacob-Roetne,
Roger David Norcross, Claus Riemer
todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza 19 de junio de 2003

No. 8,122

(firma: ilegible)	Cancillería de Estado del
Heidi Fischer	Cantón de la Ciudad de Basilea

123

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Colombia

Caso 21755

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia adjunta llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, este día 08-03-2004 (día ocho de marzo de dos mil cuatro)

Sello notarial

Leg. Prot. 2004 No. 137

(firma: ilegible)

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 31 de octubre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

124

TRADUCCION OFICIAL No. 11004
de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a
continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/137 por
el notario Peter Kuster, el 08.03.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la
copia de un documento de Cesión, caso 21755, escrito en inglés, presentado a él por
la F. Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE
(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 9 de marzo de 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No. 3059/3932
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)
- Ruedi Eggs

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

Bogotá, 31 de octubre de 2005.
C. 1004

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 del Ministerio de Justicia

127

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

175055
Luz Amagga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 NOV 11 A 10:18

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Assignment

I/WE, the undersigned

Alexander Flohr, chemist, a German citizen
St. Galler-Ring 142, CH-4054 Basel, Switzerland

Roland Jakob-Roetne, chemist, a German citizen
Oberer Baselblick 37, D-79594 Inzlingen, Germany

Roger David Norcross, chemist, a British citizen
Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland

Claus Riemer, chemist, a German citizen
Opitzstrasse 5, D-79110 Freiburg, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

**Benzothiazole derivatives as Adenosine Receptor
Ligands**

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	19.05.2003	03011039.9

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland

On June 16, 2003

Alexander Flohr Alexander Flohr

Roland Jakob-Roetne Roland Jakob-Roetne

Roger David Norcross Roger David Norcross

Claus Riemer Claus Riemer

Legalization required

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Alexander Flohr, Roland Jakob-Roetne,
Roger David Norcross, Claus Riemer
all chemists

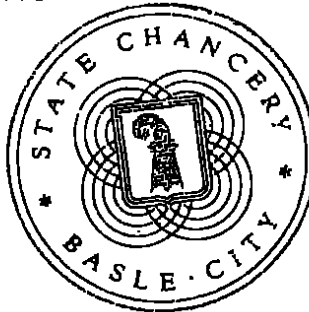
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 19. Juni 2003

State Chancery of the
Canton of Basle-City

No. 8'122

Fischer
Heidi Fischer



Colombia

Case 21755

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the ^{above} annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by ^{one word cancelled and one word added} F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 08-03-2004 (eighth day of March two thousand and four)



P. Kuster
Mrs

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

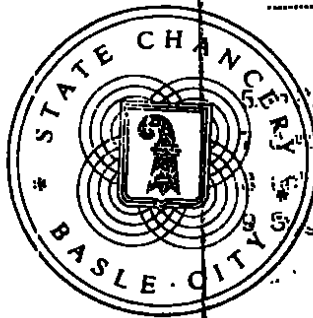
Leg. Prot. 2004 No. 137

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
2. ist unterschrieben von Dr. iur. P. Kuster
3. in seiner Eigenschaft als öf. Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Gemeinden

Bestätigt 9. März 2004
6. am



Staatsskanzlei des Kantons Basel-Stadt
3053/3932
10. Unterschrift: Ruedi Egg

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05116289 00000000 Folios: 128
Fecha (AMD): 2005-11-16 10:00:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES.



126

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha Nov 16 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

127

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 130

2020
Bogotá D.C.,

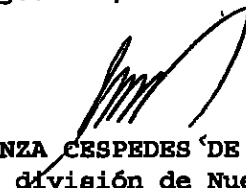
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 116289
	Solicitud internacional	EP2004/005178
	Fecha inicio fase nacional	19/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	28
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

14 FEB 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal