

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-116289- -00003-0000

Fecha: 2009-10-08 16:50:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(I) Eve: 379 FASENACIONAL(I)
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO
LIGANDOS DEL RECEPTOR ADENOSINA".-Clase C07D 417/14.-
Expediente número 05-116.289-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de Julio de 2009.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1943**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el requisito de Novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPITULO REIVINDICATORIO**

En vista de las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1943** con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de forma tal que no se amplía el alcance de la presente solicitud y se superan todas las objeciones presentadas con respecto a la claridad del mismo.

En este sentido, me permito resaltar los siguientes argumentos en relación con las objeciones presentadas en el mencionado Concepto Técnico:

- (i) En primer lugar, el señor Examinador objeta la claridad de la reivindicación 2 afirmando que:

"... La reivindicación 2, se refiere a compuestos de fórmula general (I), siendo la misma fórmula general (I) de la reivindicación 1, por lo tanto se sugiere establecer dependencia con la reivindicación 1 ..."

Sobre este particular y con el fin de superar dicha objeción me permito manifestar que es deseo del solicitante cancelar la reivindicación 1 actualmente presentada, de forma tal que la reivindicación 2 actualmente presentada corresponde ahora a la nueva reivindicación 1, realizando adicionalmente las correcciones necesarias en relación con las dependencias de las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 original, con lo cual se entiende plenamente superada esta objeción.

- (ii) De otra parte, el señor Examinador establece que la materia revelada en la reivindicación 5 está incluida completamente en la reivindicación 1; razón por la que sugiere eliminarla.

En conexión con lo anterior y con el fin de superar dicha objeción, es deseo del solicitante cancelar la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio presentado actualmente, razón por la cual se entiende superada dicha objeción.

- (iii) Por último, y tomando en consideración los señalamientos hechos por el señor Examinador según los cuales:

"... La reivindicación 8 no es concisa, debido a que utiliza términos como "supuesto" y expresiones como "o por otro método equivalente", y se caracteriza por un proceso de obtención. ..." y

"... La reivindicación 10 está caracterizada por el uso en un método de tratamiento. ..."

me permito señalar a este Despacho que con el propósito de superar dichas objeciones, es deseo del solicitante cancelar las reivindicaciones 8 y 10 de la presente solicitud, superando de esta forma dicha objeción.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que, como consecuencia de las modificaciones realizadas, el capítulo reivindicatorio ahora presentado comprende 6 reivindicaciones.

Nueva Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada. Se excluyeron de las posibles definiciones para los sustituyentes de R² los grupos *piperidin-1-ilo* y *morfolinilo* con lo que se restringe el alcance de la presente solicitud.

Nueva Reivindicación 2: Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada.

Nueva Reivindicación 3: Corresponde a la reivindicación 4 actualmente presentada, en la que se eliminaron tres compuestos del total de los reivindicados.

Nueva Reivindicación 4: Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada, ahora es dependiente de la reivindicación 1 y se eliminaron dos compuestos de la lista de compuestos reclamados.

Nueva Reivindicación 5: Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada. Se introdujeron definiciones para los posibles sustituyentes del grupo R³, los cuales tienen pleno sustento en el capítulo descriptivo de la presente solicitud (página 15 líneas 11-14).

Nueva Reivindicación 6: Corresponde a la reivindicación 9 actualmente presentada.

Es de notar que sobre las reivindicaciones ahora reenumeradas como 2, 3, 4 y 6, se realizó el correspondiente ajuste de sus dependencias, de acuerdo a la nueva estructura del presente capítulo reivindicatorio. Adicionalmente, me permito señalar que las modificaciones realizadas **no amplían** de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones y cancelaciones con el fin de definir en forma más restringida el alcance de protección solicitado.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al reclamar la materia objeto de la presente solicitud, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NOVEDAD**

Ahora bien, el señor Examinador manifiesta en su Concepto Técnico No. **1943** que la novedad de la presente solicitud se ve afectada por la existencia de los documentos WO0197786 (**D1**) y CO05103899 (**D2**).

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos mediante los cuales se demuestra el carácter novedoso de la presente solicitud.

4.1 CONSIDERACIONES RELATIVAS AL DOCUMENTO WO197786 (D1)

En relación con el documento D1, el señor Examinador manifiesta que las enseñanzas de dicho documento contienen la materia objeto que se desea proteger en la presente invención. Frente a este particular, me permito señalar al señor Examinador que los compuestos reclamados en la presente invención corresponden a estructuras químicas que no han sido directa o explícitamente reveladas dentro de las enseñanzas generales proporcionadas en el documento D1, por lo que dicha referencia no puede destruir la novedad de las revelaciones particulares contenidas en la presente solicitud.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en el ámbito del derecho de patentes, es ampliamente reconocido que una anticipación de carácter general no puede considerarse suficiente para afectar la novedad de un grupo particular de objetos que pueda estar comprendido dentro de dicha revelación general, tal como ha sido comprendido y expuesto por la propia Secretaría General de la Comunidad Andina a través de las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, en el cual se establece lo siguiente en cuanto al análisis de la novedad de una solicitud que se encuentre en una situación como la del presente caso:

"... Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. ..."¹(resaltado fuera del texto)

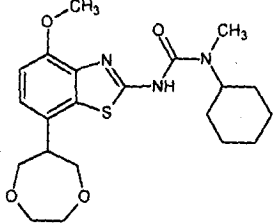
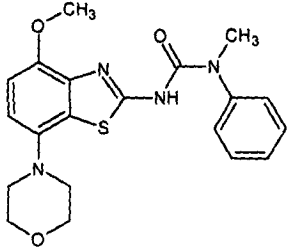
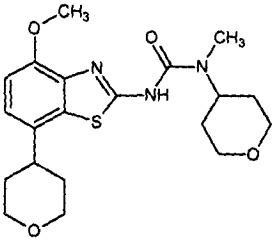
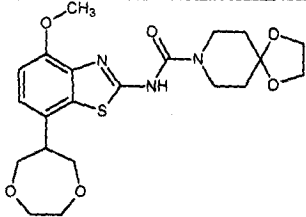
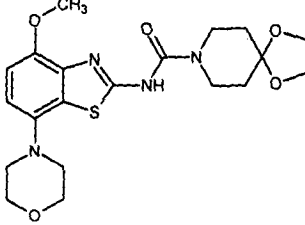
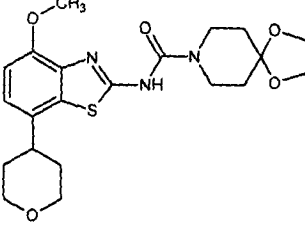
De conformidad con lo anterior, es completamente evidente que el mencionado documento D1 **no puede afectar la novedad de la presente solicitud**, toda vez que la materia objeto de la presente invención **corresponde a un subgrupo de compuestos que si bien pueden estar incluidos en la fórmula general de D1, no han sido explícitamente señalados o sugeridos en tal documento, sin dejar de lado que los compuestos de la presente solicitud presentan efectos técnicos inesperados**, lo que demuestra sin lugar a dudas que, de acuerdo con la práctica de patentes y tal como ha sido confirmado en el citado Manual Andino, dicho subgrupo de compuestos es novedoso ya que los compuestos que lo conforman **no están específicamente revelados en la anterioridad citada**.

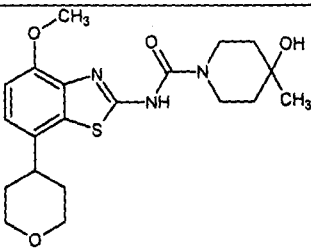
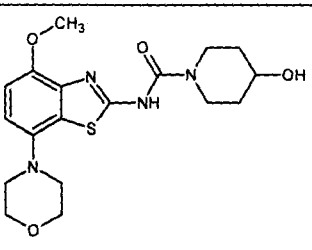
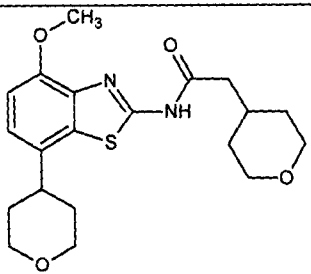
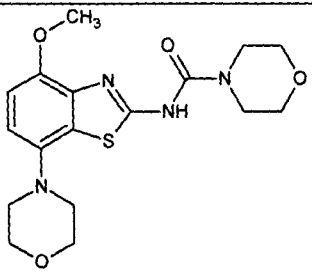
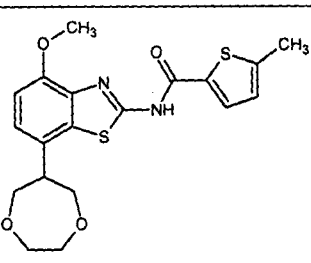
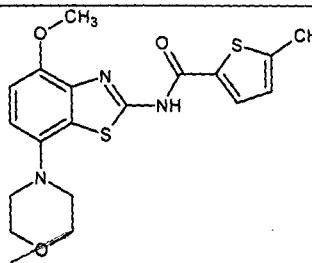
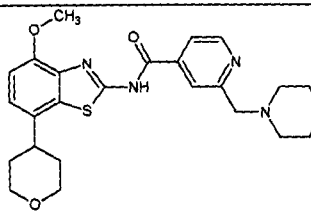
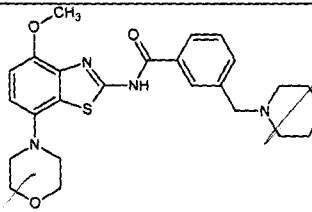
De igual manera, resulta muy importante resaltar que la presente invención esta directamente relacionada con derivados de 7-([1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida y 7-((tetrahidro-piran-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida que presentan afinidad con el receptor de Adenosina A_{2A} humano.

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004, página 71.

Con lo anterior en mente, me permito manifestar al señor Examinador que los compuestos de fórmula I revelados en la presente solicitud, **presentan mejores actividades como receptores de Adenosina del tipo A_{2A} al ser comparados con los compuestos de estructura similar revelados en el documento D1**, siendo evidencia de tal afirmación los datos que se presentan en la siguiente tabla, en la que se compara la afinidad por receptores de Adenosina del tipo A_{2A} utilizando ejemplos específicos de la presente solicitud que contienen grupos dioxepanil y tetrahidropiranil con compuestos específicos del documento D1 que presentan grupos morfolinil, toda vez que dicho grupo morfolinil es estructuralmente muy similar a los grupos dioxepanil e hidropiranil (ninguno es aromático y son heterociclos que contienen al menos un átomo de oxígeno).

Tabla No. 1. Valores de pK_i para compuestos revelados en la presente solicitud y para similares revelados en el documento D1

EJEMPLOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN	ESTRUCTURA	HA _{2A} (P K _i)	EJEMPLOS D1	ESTRUCTURA	HA _{2A} (P K _i)
3		7.7	361		7.1
24		8.5			
6		8.4	359		8.1
29		8.8			

30		8.9	362		8.3
33		8.8	136		8.4
8		9.0	72		8.5
34		8.7	311		8.2

Los valores de pK_i de la anterior tabla demuestran que los compuestos revelados en la solicitud en curso presentan una clara e inesperada ventaja, toda vez que su afinidad por el receptor A_{2A} es mayor en comparación con los compuestos afines al mismo receptor A_{2A} divulgados en el documento D1.

Por lo tanto, es claro que el objeto de la presente solicitud es novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, toda vez que las características estructurales de los compuestos ahora reclamados no han sido explícitamente expuestas o definidas en tal referencia, así como tampoco lo ha sido su mayor afinidad por el receptor A_{2A} .

En consecuencia, gracias a los argumentos expuestos a lo largo del presente memorial, ha quedado completamente demostrado que la materia revelada en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud es novedosa y por lo tanto cumple con lo establecido en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4.2 CONSIDERACIONES RELATIVAS AL DOCUMENTO CO05103899 (D2)

Con respecto al documento D2, el señor Examinador manifiesta que dicho documento revela un proceso para la producción de compuestos derivados de benzotiazol, argumentando que tal proceso es análogo al presentado en la solicitud en curso y que, por lo tanto, no es nuevo.

En relación con dicha objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, el cual con relación al análisis de la novedad enseña que:

"... Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones de producto. ..."

²(resaltado fuera del texto)

Por lo tanto, dado que se ha demostrado en forma clara la novedad de los compuestos reclamados en la presente invención, es claro que la objeción expuesta por el señor Examinador en su Concepto Técnico no es procedente, toda vez que en dicha referencia tampoco se ha descrito en forma explícita un proceso para la obtención de los compuestos particulares de la presente solicitud. De la misma manera, es completamente claro que el proceso de producción reivindicado está íntimamente relacionado con la materia protegida por la solicitud en curso; de lo cual se concluye sin lugar a dudas que el proceso mencionado es novedoso a la luz de lo preceptuado por la Legislación Andina.

5. CONCLUSIÓN

En primer lugar, es necesario resaltar que a través de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se hace completamente claro cual es el alcance de la materia reclamada en la presente solicitud, razón por la cual se superan las objeciones presentadas a este respecto por el señor Examinador.

De otra parte, se demostró que la información revelada en los documentos D1 y D2 no anticipan de ninguna manera la materia reivindicada por la presente solicitud. Por lo tanto, es claro que la presente invención también es novedosa y cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. Anexo me permito presentar copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio (compuesto por 6 reivindicaciones), **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

² Ibid, pág 80.

152
PROPIEDAD
scas Calvete

LLORED & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del Circuito de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(o) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

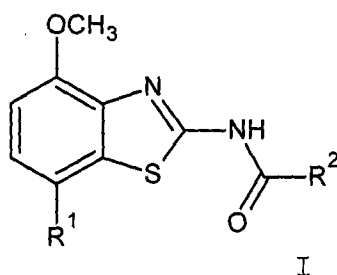
18 SET. 2009

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED RICAURTE RECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general I



5 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
10 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
15 carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o -CH₂-
pirrolidinilo o

es cicloálquilo o

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

20 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

25 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,
5 con excepción de piperidin-1-ilo y morfolinilo, siendo n=0, 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
10 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
15 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;
20 n es 0, 1 ó 2;
y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, dichos compuestos son:
30 (7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morforlina-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
10 del 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)-tetrahidro-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-
metoxiisonicotinamida,
trans 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-(4-metoxi-7-[1,4]dioxepan-
30 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,
(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida

del ácido 4-metoxi-piperidina-1-carboxílico, ó
N-(7-[1,4]dioxepan-6-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-
[(metil-propionil-amino)-metil]-benzamida.

- 5 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, 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,
trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-
10 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-
(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-1-metil-urea,
15 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,
(rac)-(exo)-3-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-
20 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,
25 [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida 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,
30 [4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-
carboxílico,
[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-
35 5-carboxílico,

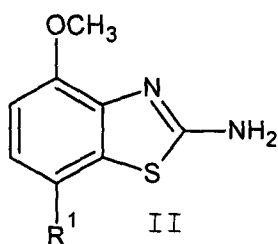
- [4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
amida del ácido 2-aza-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico,
N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
2- (tetrahidro-piran-4-il)-acetamida,
5 N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-benzotiazol-2-il]-
2-morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida,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

15

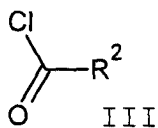
5. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula
I, definido en las reivindicaciones de 1 a 4, dicho proceso
consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

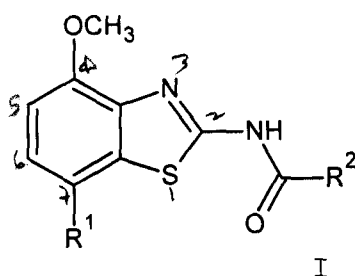
20



con un compuesto de la fórmula

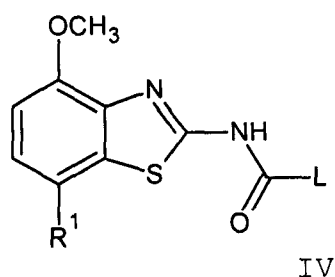


para obtener un compuesto de la fórmula

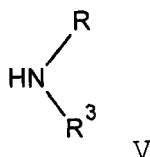


en la que R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente o

5 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

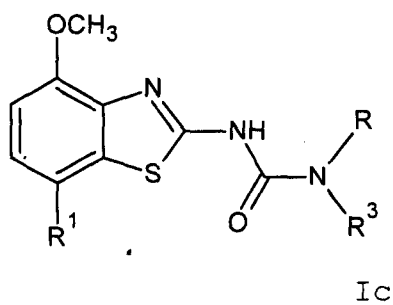


con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

10



15 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 $-(CH_2)_n-OH$,

137
186

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, 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 n es 0, 1 o 2;

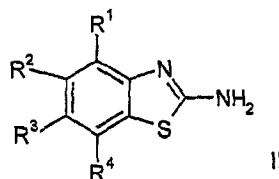
5 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

6. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de
10 1 a 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

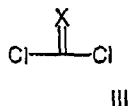
29. Compounds of formula IA in accordance with claim 28, wherein the five to seven membered aromatic or non aromatic heterocycle is morpholine or piperazine.

30. A process for preparing a compound of formulas I and I-A as defined in claims 1 and 17, which process comprises

5 a) reacting a compound of formula

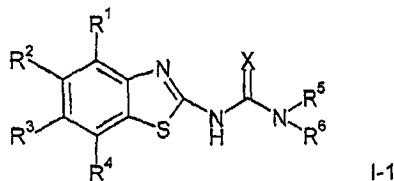


with a compound of formula



and an amine of the formula R^5R^6NH or an appropriate cyclic amine

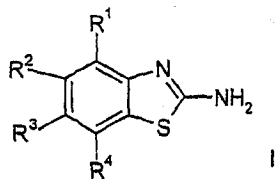
10 to a compound of formula



or to compounds of formula I-1, wherein the group $-NR^5R^6$ is replaced by a cyclic amine,

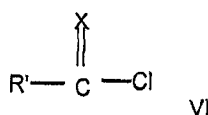
wherein R^1 - R^6 and X have the significances given above, or

b) reacting a compound of formula



15

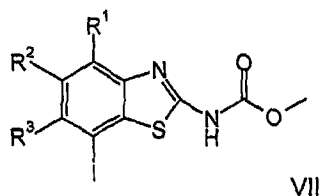
with a compound of formula



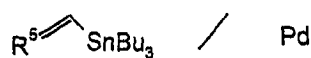
- 156 -

to a compound of formula I-A, wherein R^1 - R^4 , R' and X have the significances given above, or

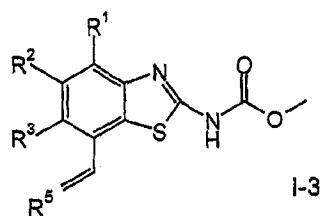
c) reacting a compound of formula



5 with a compound of formula

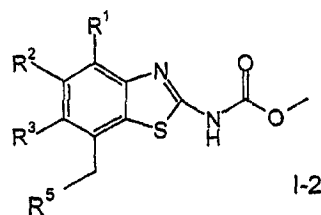


to a compound of formula



wherein R^1 - R^5 have the significances given above, or

10 d) hydrogenating a compound of formula I-3 with $H_2/Pd/C$ to give a compound of formula

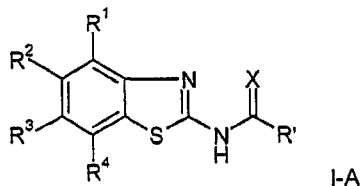


wherein R^1 - R^5 have the significances given above, or

e) reacting a compound of formula I-3 with N-bromosuccinimide/ H_2O to give a
15 compound of formula

disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of certain depressive disorders, neuroprotection and Parkinson's disease as well as ADHD and diabetes mellitus.

The present invention relates also to novel compounds of the general formula



wherein

R^1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, benzyloxy, cycloalkyloxy, halogen, hydroxy or trifluoromethyloxy;

R^2, R^3 are independently from each other hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkoxy;

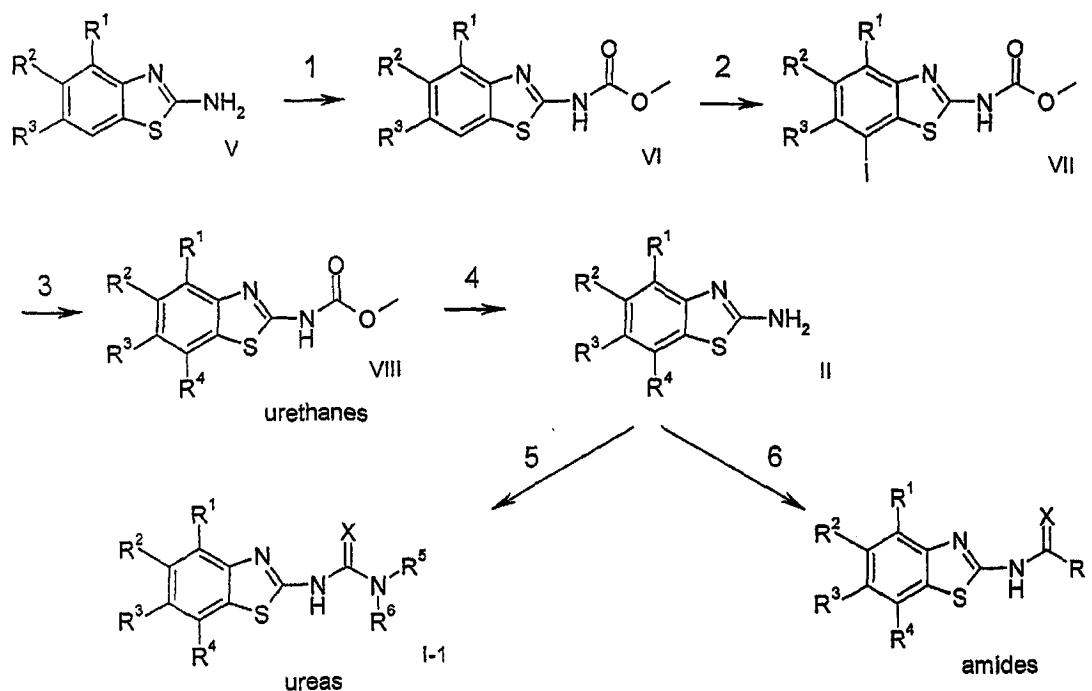
10 R^4 is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, halogen, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)$ -halogen-lower alkyl, $-CH(OH)$ -halogen-lower alkyl, $-C(O)O$ -lower alkyl, $-NHC(O)$ -lower alkyl, $-(CH_2)_n-OH$,
or is phenyl, which is optionally attached to the benzo group via the linker $-(O)_m-(CH_2)_n-$ and is optionally substituted by $N(R^5)(R^6)$, halogen or nitro,
15 or is 2,3-dihydro-1H-indolyl, azepan-1-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, or is
— a five or six membered aromatic or non aromatic heterocycle, which may be attached to the benzo group via the linker $-(O)_m-(CH_2)_n$ or $-N=C(CH_3)-$ and is optionally substituted by one or two group(s) R^7 , wherein R^7 is defined below;

R^7 is

20 (a) phenyl, optionally substituted by halogen-lower alkyl, $-C(O)H$ or by the following groups
 $-(CH_2)_n-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n$ lower alkoxy,
 $-(CH_2)_nO$ -halogen-lower alkyl,
 $-(CH_2)_nO-(CH_2)_{n+1}O$ -lower alkyl,
25 $-S(O)_2-N(R^5)-(CH_2)_nO$ -lower alkyl,
 $-(CH_2)_nOR^5$,
 $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_n$ -lower alkoxy,
 $-(CH_2)_nN[(CH_2)_n$ -lower alkoxy] $_2$,
 $-(CH_2)_nN[S(O)_2CH_3]_2$,
30 $-(CH_2)_nN[R^5][S(O)_2CH_3]$,

- 24 -

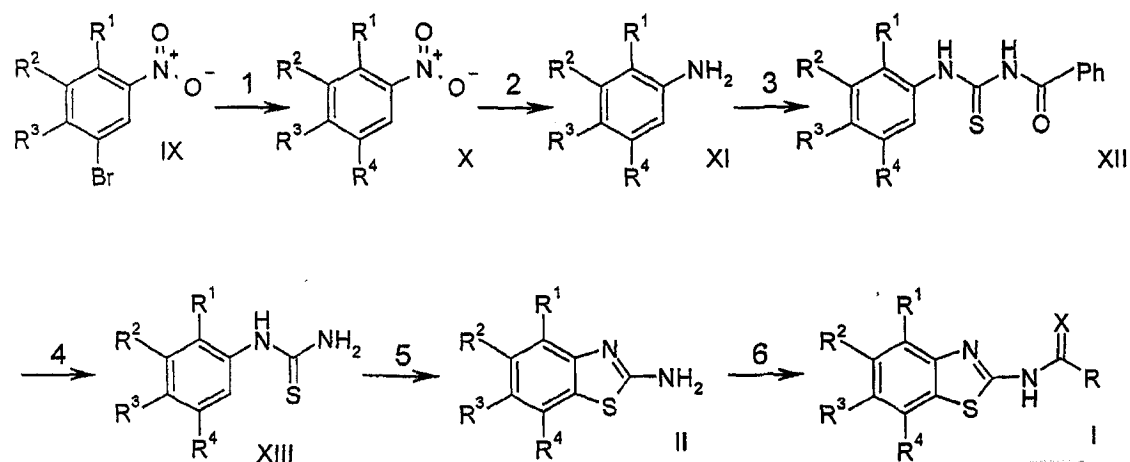
Scheme 1



wherein the numbers 1 – 6 have the following meaning:

- 1 MeO(CO)Cl, base
 - 2 ICl
 - 3 R⁴-B(OR⁵)₂ or R⁴-Sn(CH₃)₃, Pd-catalyst
 - 4 KOH
 - 5 C(X)Cl₂, R⁵R⁶NH, or R⁵NCX
 - 6 RC(X)Cl, base ✓
- 10 The definition of substituents is described above.

Scheme 2



wherein the numbers 1 – 6 have the following meaning

- (CH₂)_nN(R⁵)-lower alkenyl,
 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-cycloalkyl,
 ✓ -(CH₂)_nN(R⁵)-C(O)O-lower alkyl,
 -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-N(R⁵)(R⁶),
 5 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-lower alkyl,
 -(CH₂)_nN(R⁵)-S(O)₂CH₃
 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-phenyl,
 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_oOH,
 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_oCH(OH)-CF₃,
 10 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CF₃,
 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂,
 -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂,
 -N(R⁵)-C(O)-morpholin,
 -N(R⁵)-C(O)-N(R⁵)-phenyl, substituted by alkoxy,
 15 -S(O)₂-morpholin,

or is phenyl, which is optionally substituted by

- ✓ -(C^H₅R^H₆)_n-five to seven membered aromatic or non aromatic heterocycle, and
 wherein the heterocycle may further substituted by hydroxy, -N(R⁵)(R⁶) or lower
 alkyl, or by -(CH₂)_nN(R⁵)(CH₂)_o-five or six membered aromatic or non aromatic
 20 heterocycle and wherein the heterocycle may further substituted by hydroxy,
 -N(R⁵)(R⁶) or lower alkyl,
 or is -N(R⁵)-phenyl, which is optionally substituted by lower alkoxy, or

is

- ✓ b) -(CH₂)_n-five or six membered aromatic or non aromatic heterocycle, with the
 25 exception of the the piperazinyl group in case if n=0, which rings may be optionally
 substituted by
 2-oxo-pyrrolidin, piperidiny, phenyl, -(CH₂)_nOH, halogen, CF₃, =O, lower alkyl,
 cycloalkyl, -(CH₂)_n-O-lower alkyl, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, -C(O)O-lower alkyl,
 -CH₂-O-S(O)₂CH₃, -C(O)-lower alkyl, -C(O)-(CH₂)_n-lower alkoxy,
 30 -CH₂-N(R⁶)C₆H₄F, -CH₂-N(R⁶)C(O)O-lower alkyl,
 -N(R⁶)-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_n-O-lower alkyl, -or by tetrahydrofuran, substituted by
 4-Cl-phenyl, or by piperazin-1-yl, morpholinyl, thiomorpholinyl,
 thiomorpholin-1-oxo, pyrrolidin-1-yl or by piperidin-1-yl or is
 benzopiperidin-1-yl or benzothien-2-yl, or

is

c) $-N(R^5)(CH_2)_{n+1}$ -phenyl, optionally substituted by lower alkoxy,
- $O(CH_2)_n$ -phenyl, or
- $N(R^5)C(O)$ -phenyl, or

5 is

d) $-N(R^5)(CH_2)_n$ -5-or 6 membered aromatic or non aromatic heterocycle,
optionally substituted by lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -5-or 6 membered aromatic or non
aromatic heterocycle

or is

10 e) $-O-(CH_2)_n$ -lower alkoxy, lower alkyl-lower alkoxy, $-N(R^5)(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$,
 $-(CH_2)_nOH$, $-(HC=CH)_nC(O)O$ -lower alkyl, octahydro-quinoline,
3,4-dihydro-1H-isoquinoline, 2,3-benzo-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane or
1,4-dioxo-8-aza-spiro[4,5]decane.

X is $\checkmark$ O, S or two hydrogen atoms;

15 R^5, R^6 are independently from each other hydrogen or lower alkyl,

R^7 is lower alkyl, lower alkoxy, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)O$ -benzyl, $-C(O)O$ -lower alkyl,
 $-(CH_2)_nNR^5R^6$, pyridinyl, optionally substituted by lower alkyl, or is
 $-CH_2N(R^5)-C(O)O$ -lower alkyl, $-NH-C(phenyl)_3$, pyrrolidinyl, piperidinyl,
morpholinyl, piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl;

20 n is 0, 1, 2, 3 or 4;

m is 0 or 1;

o is 0, 1, 2, 3 or 4;

and to their pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the
treatment of diseases related to the adenosine receptor.

25 As used herein, the term "lower alkyl" denotes a saturated straight- or branched-
chain alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl,
isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl and the like. Preferred lower alkyl groups are
groups with 1 - 4 carbon atoms.

30 As used herein, the term "lower alkenyl" denotes a unsaturated straight- or branched-
chain alkyl group containing from 2 to 6 carbon atoms, for example, ethylen, propylen,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
✓ ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05116289
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	541
	Folios	012

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II
No. Sol. Internacional		PCT/EP2004/005178	
Fecha de Presentación Internal.	14/05/04		

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 59 a 110 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 111 a 119 como se radicó inicialmente.
Folios: 153 a 159 (2009/10/08).
- 1.3. 19/05/03,EP,03011039.9
- 1.4 Respuesta del solicitante Folios: 145 a 159.

2. Objeto de la invención

Título de la invención: **DERIVADOS DE BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR ADENOSINA.**

Problema Técnico Planteado: Proporcionar compuestos ligandos de receptores de adenosina con buena afinidad con el receptor A_{2A} y una gran selectividad para los receptores A₁ y A₃.

Solución: Las reivindicaciones 1-4, proporcionan compuestos de formula general (I), la reivindicación 6 el proceso de fabricación de los mismos y la reivindicación 5 una composición que los contiene.

IPC: C07D417/14, 491/10, 417/04, A61K31/428, A61P25/28.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 19/05/03.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

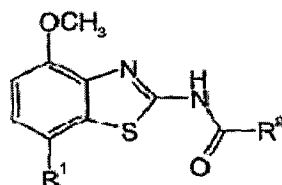
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0197786	Benzothiazole derivatives	Diciembre 27 de 2001

D1 (folios: 131-136, pgs 2-4 y 146, 160-165, pgs 155-156, 24,7-9)

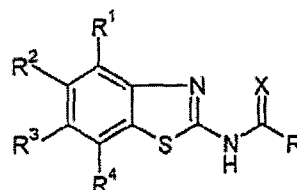
4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Novedad (artículo 16 D486)

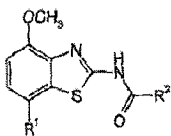
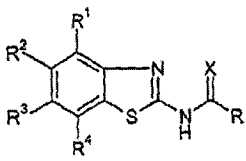
La reivindicación 1, se refiere a compuestos de la formula general (I):



D1 enseña, compuestos derivados de benzotiazol y sus sales (folios:131 abstract, folio 132;folio 133, pg 2; 134,pg3; 135,pg4 renglón 1) y composiciones (folio 136, pg 146 reivindicación 16), útiles en el tratamiento de estados relacionados con el receptor de adenosina de formula estructural:



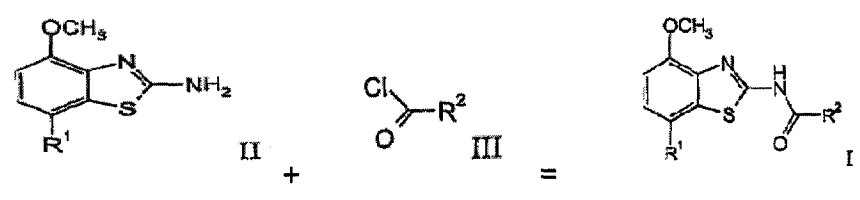
Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:
 Solicitud D1

Reivindicación 1: Compuestos de fórmula general: 	
OCH ₃	R ¹ = bajo alcoxi
H	R ₂ y R ₃ = H
R1= tetrahidropiran-4-ilo	R4 = heterociclo no aromático de seis miembros, y m y n son = 0 (tetrahidropiran -4-il
O(C)R ²	X (C) R X=O
R ² = a) -N(R)-(CH ₂) _n -heterociclo no aromático de 5-6 miembros cuando R es H, alquil 1-6 y n es 0,1, 2, sustituido por alquilo de 1-6 C ó por -(CH ₂) _n -OH, cuando n es 0; b) -(CH ₂) _n -heterociclo no aromático de 5-6 eslabones sustituido por -(CH ₂) _n -OH, donde n es 0,1; c) -N (R)-cicloalquilo; d) 1,4-dioxa-8-aza-spiro(4,5)decano e) -N(R)-(CH ₂) _n -heterociclo aromático de 5-6 miembros cuando R es H y n es 0,1, sustituido por alquilo de 1-6 C ó por -(CH ₂) _n -pirrolidinilo; f) fenilo sustituido por: alcoxi 1-6 ó -(CH ₂) _n -N(CH ₃)-CO-O- alquil 1-6.	R= a) -N(R ⁵)-(CH ₂) _n - heterociclo no aromático de 5-6 miembros, donde R ⁵ es H, bajo alquil y n es 0,1,2 sustituido por alquilo de 1-6 C ó -(CH ₂) _n N(R ⁵) (CH ₂) ₀ -heterociclo no aromático de 5-6 miembros, R ⁵ es H, bajo alquil y n es= 0 y o es = 0,1,2, sustituido por OH. b) -(CH ₂) _n -heterociclo no aromático de 5-6 eslabones sustituido por -(CH ₂) _n -OH, donde n es 0,1; c) -(CH ₂) _n -N(R ⁵)-(CH ₂) ₀ -cicloalquil, donde R ⁵ es H, bajo alquil, n=0 y o=0 d) 1,4-dioxa-8-aza-spiro(4,5)decano e) -N(R ⁵) (CH ₂) _n - heterociclo aromático de 5-6 miembros cuando R5 es H, bajo alquil y n es 0,1, sustituido por alquilo de 1-6 C ó por -(CH ₂) _n -pirrolidinilo f) fenilo sustituido por: bajo alcoxi, CH ₂) _n N(R ⁵)-CO-O-bajo alquil donde n=1, R5 es bajo alquil

La comparación anterior muestra que algunas de las modalidades de las reivindicación 1, están comprendidas en el alcance de la anterioridad D1, por lo tanto esta no puede considerarse nueva, lo mismo que las reivindicaciones dependientes 2-4; así como el medicamento de la reivindicación 5.

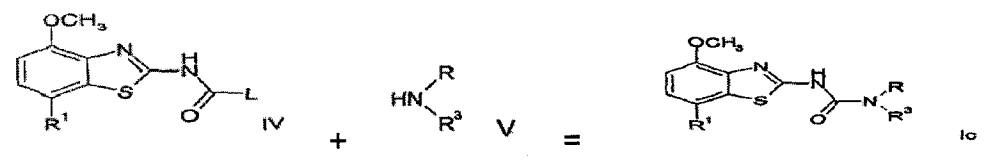
La reivindicación 6, reclama un proceso para obtener compuestos de la formula (I) de la reivindicación 1, que consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la formula (II):

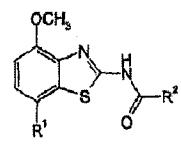


En la que R1 y R2 tienen los significados definidos anteriormente ó

b) hacer reaccionar un compuesto de la formula (IV):

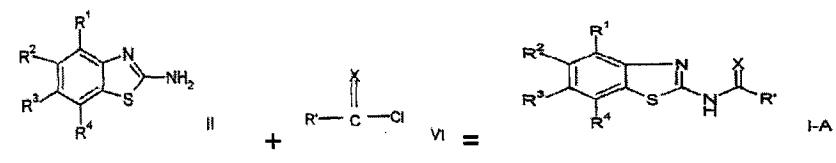


En donde R1 y R tienen los significados definidos anteriormente, L es un grupo saliente por ejemplo halógeno, -O-fenilo y R3 es -(CH2)_n - heterociclo no aromático de 5 a 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre -(CH2)-OH.



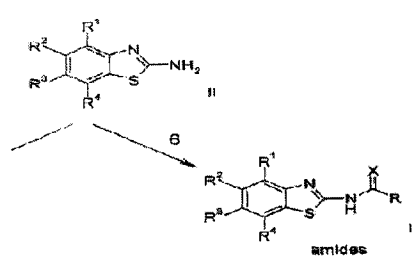
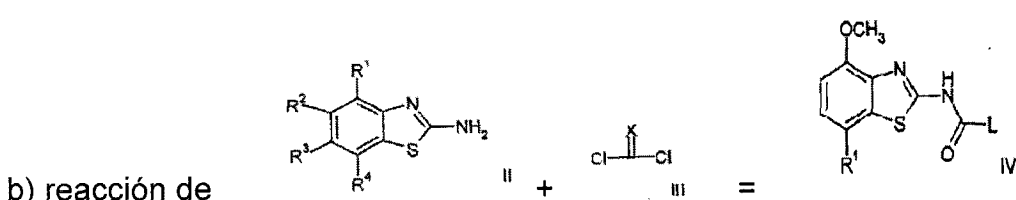
D1 enseña, un proceso de fabricación de compuestos de formula folios: 160-161, pgs 155-156, reivindicación 30 literales b) y a), respectivamente y folios: 162-163 , pgs 7 y 24.

a) reacción de

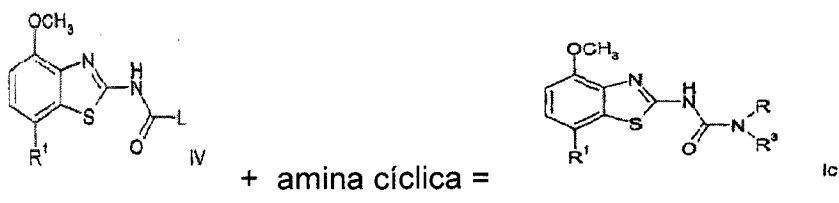


b) reacción de

la cual se parte en la solicitud y que se enseña en el esquema siguiente (pg24)



cuando 6 es, RC(X)Cl.



Comparando las dos opciones de reacción a) y b), para obtener los compuestos reclamados con las dos opciones de D1, se observa que se llevan a cabo reacciones con los mismos grupos reactivos, y donde los significados de los radicales son los mostrados en 4.1, por lo tanto dicho proceso no es nuevo.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0197786	1-6	Novedad

6 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante afirma que "...D1 no puede afectar la novedad de la presente solicitud, toda vez que la materia de la presente invención corresponde a un subgrupo de compuestos que si bien pueden estar incluidos en la fórmula general de D1, no han sido explícitamente señalados o sugeridos en tal documento, sin dejar de lado que los compuestos de la presente solicitud presentan efectos técnicos inesperados..."

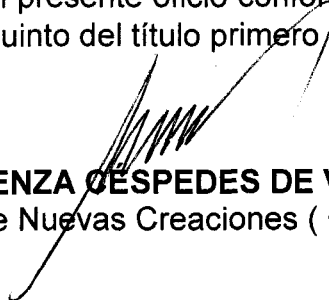
Se aclara que conforme al artículo 16 de la decisión 486, en donde se consigna el concepto de novedad:

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida." Por lo anterior, ya que todos los constituyentes (características técnicas esenciales de la reivindicación 1) están divulgados en el estado de la técnica, D1, el objeto reivindicado no se considera nuevo. Además si la materia u objeto reclamado, no es nueva, por tal razón no se evalúa nivel inventivo y por tanto no se evaluaría un efecto técnico inesperado.

Además aunque se reivindica un grupo de compuestos que están formados por la selección de dos ó más sustituyentes del estado de la técnica (D1), se considera que no son nuevos; por que aunque tal fórmula de estado de la técnica no es concisa, ya que el grupo de compuestos reclamados no han sido señalados explícitamente en D1; estos están comprendidos en el alcance de dicha anterioridad, los cuales se forman al realizar las sustituciones enseñadas.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Divirectora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 22 ENE. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No.44	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
------------------------	--