



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

PCT

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N°

06-110717

54. TÍTULO

"(4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ACIDO 4-HIDROXI-  
4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXILICO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 417/12 ; A 61K 3/414

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

31 OCT 2008

S.S.

## PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 05-110717- -00000-0000  
Fee: 2005-10-31 16:32:52 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTE/II  
Eve: 379 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 60

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

24/12/06

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: Grenzachstrasse 124, CH-4070  
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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; MOREAU, Jean-Luc; POLI, Sonia, Marie;  
RIEMER, Claus y STEWARD, Lucinda.Dirección: Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach; 8 Rue de la Paix, F-68460  
Lutterbach; Chemin de Montesquion 66, CH-1213 Onex-Geneve;  
Dreikoenigstrasse 31, D-79102 Freiburg y Im tiefen Boden 23, CH-4059 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Francia y Alemania.

⑤

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005329Fecha: 17/05/05Publicación Internacional No. WO 2005/116026 A1Fecha: 08/12/05

⑥

## Título (54)

"(4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO  
4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12

⑧

## Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

24/05/04

(31) Número de Solicitud

04102282.5

⑨

Comprobante de Pago No. 06-78.902Fecha: 11 de Octubre de 2006

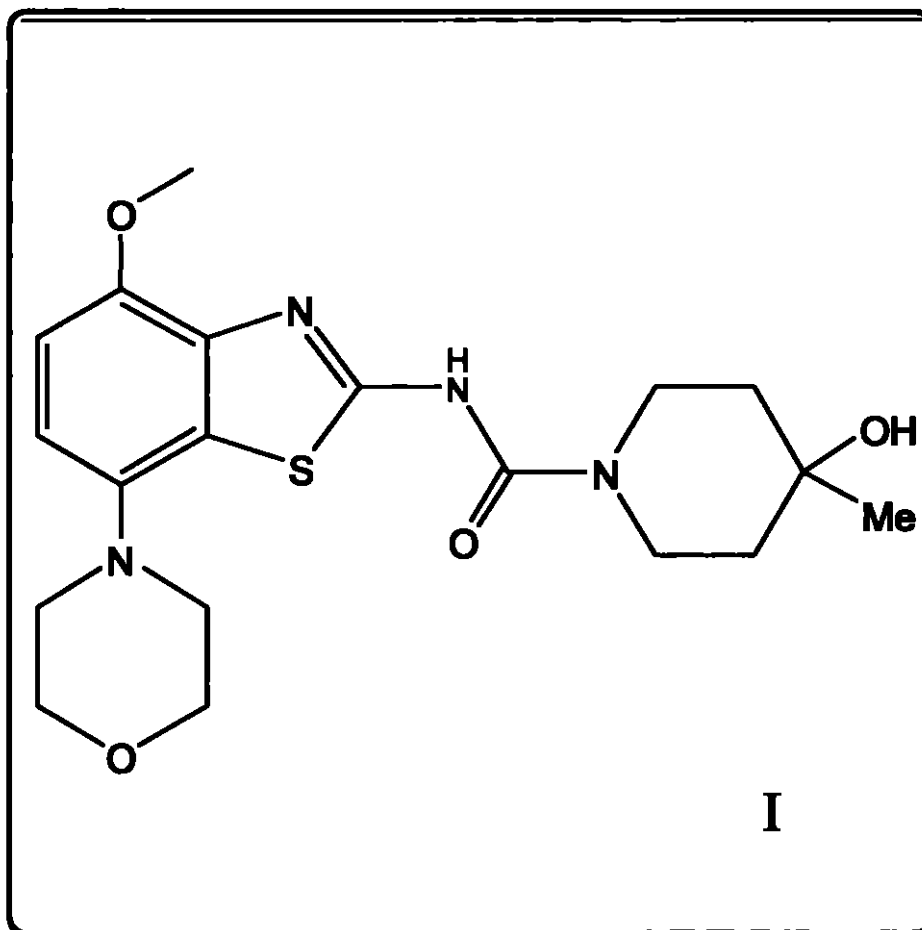
⑩

# 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 del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ 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.
- ☒ **Además:** reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

⑪

## FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

*[Handwritten signature]*

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-110717- -00000-0000  
Fee: 2006-10-31 16:32:52 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEIYH  
Eve: 379 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,902  
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 55643915 | 11/10/2006 | 5,280,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. HISTORICO           | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 463,000.00     |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA 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 LLORED**A 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 LLORED A 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 Uribe*  
Maria Mercedes Uribechea T.  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

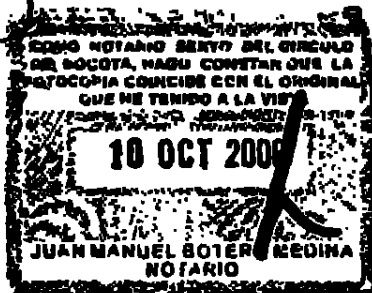
NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2009 SET -3 P 12:12

*Pérez Unzueta*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

*Lucas*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.



En 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

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

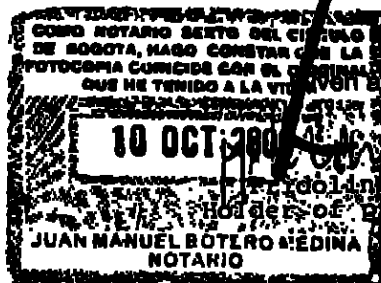
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

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.

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 11<sup>th</sup> day of August 2000. F. Hoffmann-La Roche AG

Goldin Klausner  
Holder of Procuration

Denise Strebel  
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza  
Basilea

(ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehel a quienes conozco y de quienes consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mo ndatario 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 fue 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 Strehel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de 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)

*Dr. P. Kuster*  
Notar

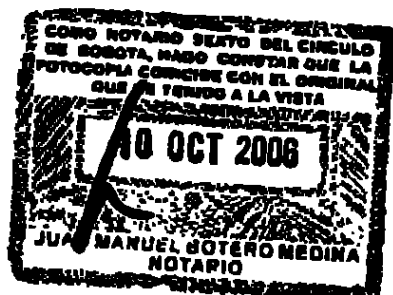
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. J. J. J.

3. in his/her function as all. Arden

4. and certified by the seal of the Comité

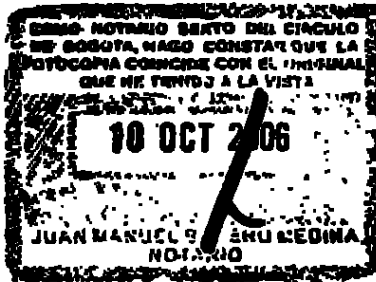
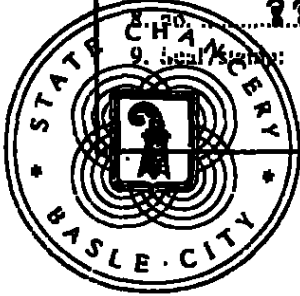
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on .....

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

8. No. 2235/13 226

9. Seal/Stamp: 10. Signature: [Signature]



F R M A T   D E   D I G I T A L I Z A C I O N  
R E L A C I O N   D E   A N E X O S

Royal  
Technologies S.A.  
Calle 10 No. 10-10, San José, Costa Rica

7

| Expediente No                |                            | 06110717       | No de Follo |
|------------------------------|----------------------------|----------------|-------------|
| 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:<br>arte final |                            |                |             |

folio 8 → Extracto Publicación

folios 9 y 10 → Tarjetas Tendidas.

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

|                                                                             |                                                                                                                                                            |                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Registro de referencia del solicitante o agente</b><br><b>Caso 22560</b> | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> <span style="float: right; font-size: small;">ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.</span> |                                                                        |
| <b>Solicitud internacional No.</b><br><b>PCT/EP2005/005329</b>              | <b>Fecha de registro internacional (día/mes/año)</b><br><b>17/05/2005</b>                                                                                  | <b>Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año)</b><br><b>24/05/2004</b> |
| <b>Solicitante</b><br><b>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG</b>                        |                                                                                                                                                            |                                                                        |

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

**1. Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

**4. Respecto al título,**

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

**(4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO**

**5. Respecto al resumen,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

**6. Respecto a los dibujos,**

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. \_\_\_\_\_

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005329

9

**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a 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 la reivindicación 9 está 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.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

**Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 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.

A2

# REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005329

10

| <b>A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO</b><br>IPC 7 C07D417/12 A61K31/454 A61P25/28 A61P25/36                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| <b>B. CAMPOS BUSCADOS</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)<br>IPC 7 C07D A61K A61P                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| 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)<br>EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| <b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| Categoría *                                                                                                                                                                                                                                            | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                     | Relevante a la reivindicación No.                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 01/97786 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)<br>27 de Diciembre 2001 (2001-12-27)<br>citado en la solicitud<br>resumen; reivindicaciones; ejemplos, e.g. página 112, no. 362. | 1-14                                                                          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 03/049741 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)<br>19 de Junio de 2003 (2003-06-19)<br>resumen; reivindicaciones; ejemplos.                                                     | 1-14                                                                          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 03/053946 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)<br>3 de Julio de 2003 (2003-07-03)<br>resumen; reivindicaciones; ejemplos.                                                      | 1-14                                                                          |
| <input type="checkbox"/> En el recuadro C se enumeran más documentos.                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> 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                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada                                                                                                                             |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| '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 |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional<br>17 de Agosto de 2005                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                          | Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional<br>25/08/2005 |
| Nombre y dirección de correo de la ISA<br>Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                        |                                                                                                                                                                          | Funcionario autorizado<br>Weisbrod, T                                         |

A3

# **REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL** **Información sobre miembros de familia de patentes**

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005329

| Documento de patente citado en el reporte de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes |               | Fecha de publicación |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------|----------------------|
| 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 A     | 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           |
|                                                       |                      | MX                                   | PA02012596 A  | 10-04-2003           |
|                                                       |                      | NO                                   | 20025978 A    | 12-12-2002           |
|                                                       |                      | NZ                                   | 522928 A      | 27-05-2005           |
|                                                       |                      | PL                                   | 360697 A1     | 20-09-2004           |
|                                                       |                      | US                                   | 2003125318 A1 | 03-07-2003           |
|                                                       |                      | US                                   | 2003176695 A1 | 18-09-2003           |
|                                                       |                      | US                                   | 2002045615 A1 | 18-04-2002           |
|                                                       |                      | US                                   | 2005026906 A1 | 03-02-2005           |
|                                                       |                      | ZA                                   | 200209730 A   | 01-03-2004           |
| WO 03049741 A                                         | 19-06-2003           | AU                                   | 2002356626 A1 | 23-06-2003           |
|                                                       |                      | BR                                   | 0214825 A     | 14-09-2004           |
|                                                       |                      | CA                                   | 2469596 A1    | 19-06-2003           |
|                                                       |                      | CN                                   | 1602196 A     | 30-03-2005           |
|                                                       |                      | WO                                   | 03049741 A1   | 19-06-2003           |
|                                                       |                      | EP                                   | 1455792 A1    | 15-09-2004           |
|                                                       |                      | JP                                   | 2005516006 T  | 02-06-2005           |
|                                                       |                      | US                                   | 2003149036 A1 | 07-08-2003           |
|                                                       |                      | US                                   | 2004229893 A1 | 18-11-2004           |
| WO 03053946 A                                         | 03-07-2003           | AU                                   | 2002360960 A1 | 09-07-2003           |
|                                                       |                      | BR                                   | 0214884 A     | 23-11-2004           |
|                                                       |                      | CA                                   | 2469884 A1    | 03-07-2003           |
|                                                       |                      | CN                                   | 1604897 A     | 06-04-2005           |
|                                                       |                      | WO                                   | 03053946 A1   | 03-07-2003           |
|                                                       |                      | EP                                   | 1456188 A1    | 15-09-2004           |
|                                                       |                      | US                                   | 2003153566 A1 | 14-08-2003           |

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                     |                                                                                                  |                                                         |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>Case 22560 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/EP2005/005329  | International filing date (day/month/year)<br>17/05/2005                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>24/05/2004 |
| Applicant<br><br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG            |                                                                                                  |                                                         |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

4-HYDROXY-4-METHYL-PIPERIDINE-1-CARBOXYLIC ACID (4-METHOXY-7-MORPHOLIN-4-YL-BENZOTHIASOL-2-YL) -AMIDE

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/005329

83

## 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:  
  
Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:  
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:
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.

716

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/005329

74

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 A61K31/454 A61P25/28 A61P25/36

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 A61P

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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                    | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | WO 01/97786 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 210661<br>27 December 2001 (2001-12-27)<br>cited in the application<br>Abstract; claims; examples, e.g. page 112,<br>no. 362. | 1-14                  |
| Y          | WO 03/049741 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21031<br>19 June 2003 (2003-06-19)<br>Abstract; claims; examples.                                                            | 1-14                  |
| Y          | WO 03/053946 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21055<br>3 July 2003 (2003-07-03)<br>Abstract; claims; examples.                                                             | 1-14                  |



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.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2005

Date of mailing of the international search report

25/08/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Weisbrod, T

1

A7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005329

15

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| 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 A               | 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          |
|                                           |   |                     | MX PA02012596 A            | 10-04-2003          |
|                                           |   |                     | NO 20025978 A              | 12-12-2002          |
|                                           |   |                     | NZ 522928 A                | 27-05-2005          |
|                                           |   |                     | PL 360697 A1               | 20-09-2004          |
|                                           |   |                     | US 2003125318 A1           | 03-07-2003          |
|                                           |   |                     | US 2003176695 A1           | 18-09-2003          |
|                                           |   |                     | US 2002045615 A1           | 18-04-2002          |
|                                           |   |                     | US 2005026906 A1           | 03-02-2005          |
|                                           |   |                     | ZA 200209730 A             | 01-03-2004          |
| WO 03049741                               | A | 19-06-2003          | AU 2002356626 A1           | 23-06-2003          |
|                                           |   |                     | BR 0214825 A               | 14-09-2004          |
|                                           |   |                     | CA 2469596 A1              | 19-06-2003          |
|                                           |   |                     | CN 1602196 A               | 30-03-2005          |
|                                           |   |                     | WO 03049741 A1             | 19-06-2003          |
|                                           |   |                     | EP 1455792 A1              | 15-09-2004          |
|                                           |   |                     | JP 2005516006 T            | 02-06-2005          |
|                                           |   |                     | US 2003149036 A1           | 07-08-2003          |
|                                           |   |                     | US 2004229893 A1           | 18-11-2004          |
| WO 03053946                               | A | 03-07-2003          | AU 2002360960 A1           | 09-07-2003          |
|                                           |   |                     | BR 0214884 A               | 23-11-2004          |
|                                           |   |                     | CA 2469884 A1              | 03-07-2003          |
|                                           |   |                     | CN 1604897 A               | 06-04-2005          |
|                                           |   |                     | WO 03053946 A1             | 03-07-2003          |
|                                           |   |                     | EP 1456188 A1              | 15-09-2004          |
|                                           |   |                     | US 2003153566 A1           | 14-08-2003          |

AB

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional  
8 de Diciembre de 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2005/116026 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>1</sup>: C07D 417/12, A61K 31/454, A61P 25/28, 25/36

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005329

(22) Fecha de Registro Internacional:  
17 de Mayo de 2005 (17.05.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
04102262.5 24 de Mayo de 2004 (24.05.2004) EP

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

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, 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).

(72) Inventores; e

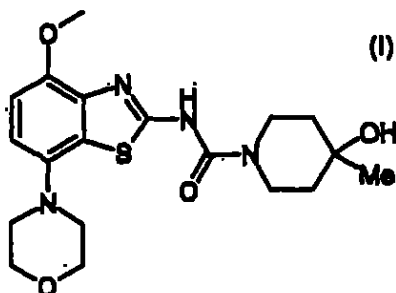
(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): FLOHR, Alexander [DE/CH]; Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach (CH). MOREAU, Jean-Luc [FR/FR]; 50, rue du Docteur Albert Schweizer, F-68170 Rixheim (FR). POLI, Soula, Maria [IT/CH]; Chemin de Montesquion 66, CH-1213 Onex-Geneve (CH). RIEMER, Claus [DE/DE]; Optizstrasse 5, 79110 Freiburg (DE). STEWARD, Lucinda [GB/CH]; Im tiefen Boden 23, CH-4059 Basel (CH).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: (4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO



(57) Resumen: La presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I): el cual es (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico, y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Se ha descubierto que el compuesto es útil para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, ADHD (trastorno de déficit de atención e hiperactividad), farmacodependencia a amfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o para el tratamiento de asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones, abuso de sustancias, o para el uso como relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores.

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

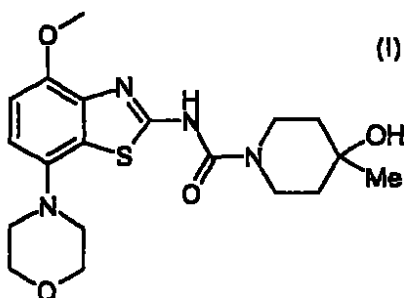
(43) International Publication Date  
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/116026 A1

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 417/12, A61K 31/454, A61P 25/28, 25/36 (74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP2005/005339 (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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 17 May 2005 (17.05.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 04102262.5 24 May 2004 (24.05.2004) EP (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, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): FLOHR, Alexander [DE/CH]; Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach (CH). MOREAU, Jean-Luc [FR/FR]; 50, rue du Docteur Albert Schweizer, F-68170 Rixheim (FR). POLI, Sonia, Maria [IT/CH]; Chemin de Monteaquion 66, CH-1213 Onex-Geneve (CH). RIEMER, Claus [DE/DE]; Optizstrasse 5, 79110 Freiburg (DE). STEWARD, Lucinda [GB/CH]; Im tiefen Boden 23, CH-4059 Basel (CH).
- Published:  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-HYDROXY-4-METHYL-PIPERIDINE-1-CARBOXYLIC ACID (4-METHOXY-7-MORPHOLIN-4-YL-BENZOTHIASOL-2-YL)-AMIDE



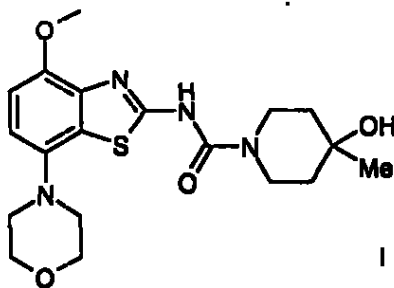
(57) Abstract: The present invention relates to the compound of formula (I): which is 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. It has been found that the compound is useful for the treatment or prevention of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression, ADHD (attention deficit hyper-activity disorder), drug addiction to amphetamines, cocaine, opioids, ethanol, nicotine, cannabinoids, or for the treatment of asthma, allergic responses, hypoxia, ischemia, seizure, substance abuse, or for use as muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardioprotective agents.

WO 2005/116026 A1

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

Reivindicaciones

1. El compuesto de fórmula



5

que es (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

2. Un medicamento que contiene el compuesto reivindicado en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

3. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de adenosina.

20

4. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina.

25

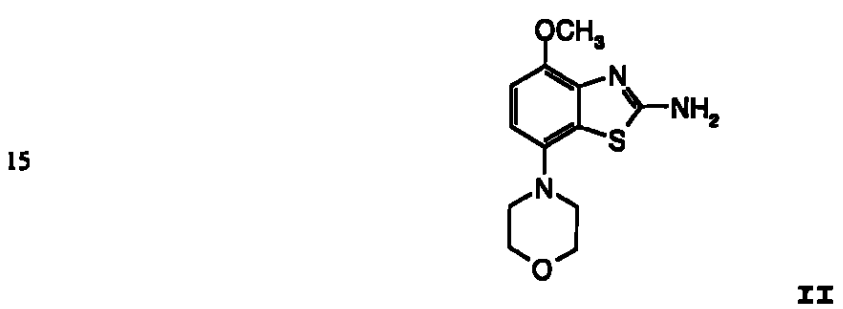
5. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, ADHD (desorden de déficit de atención e hiperactividad), farmacodependencia de anfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o para el tratamiento de asma, respuestas

alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones, abuso de sustancias o para el uso como relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores.

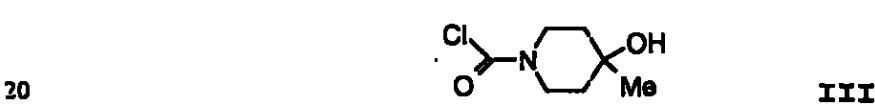
5        6. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, ADHD (desorden de déficit de atención e hiperactividad), desórdenes depresivos y farmacodependencia.

7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I  
10 como está definido en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende:

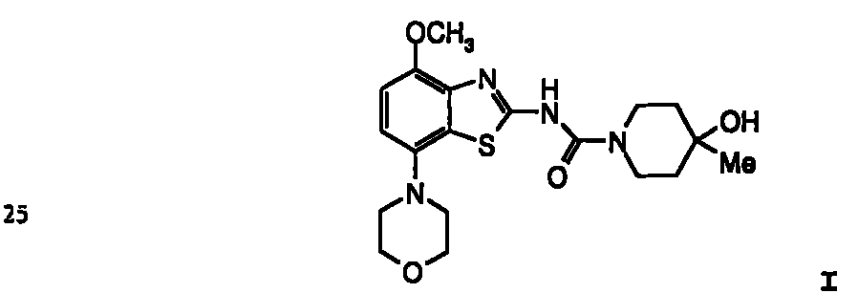
a) reacción del compuesto de fórmula



con el compuesto de fórmula



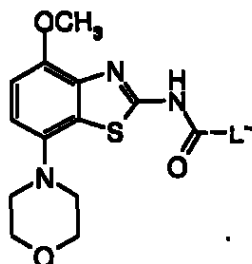
a un compuesto de fórmula



O

b) reacción de un compuesto de fórmula

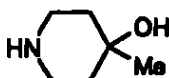
21



5

IV

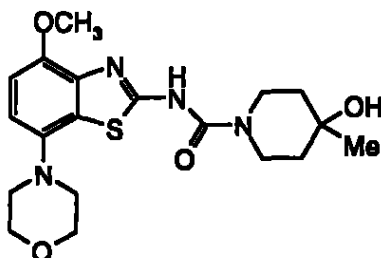
con el compuesto de fórmula



V

a un compuesto de fórmula

10



I

15

en donde L es un grupo saliente tal como halógeno, -O-fenilo, -O-nitro-fenilo o -O-alquilo inferior, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

20

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuando quiera prepararse por un proceso reivindicado en la reivindicación 7 o por un método equivalente.

25

9. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor  $A_{2A}$  de la adenosina.

10. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la elaboración de los medicamentos correspondientes para el tratamiento o prevención de la

24

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,  
enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia,  
ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, ADHD  
(trastorno de déficit de atención e hiperactividad),  
5 drogodependencia de anfetaminas, cocaína, opioides, etanol,  
nicotina, cannabinoides, o para el tratamiento de asma,  
respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones,  
sustancias de abuso, o para el uso como relajantes  
musculares, antipsicóticos, antiepilépticos,  
10 anticonvulsivos y agentes cardioprotectores.

11. El uso del compuesto de acuerdo con la  
reivindicación 10 para la elaboración de los  
correspondientes medicamentos para el tratamiento de la  
enfermedad de Parkinson.

15 12. El uso de los compuestos de acuerdo con la  
reivindicación 10 para la elaboración de medicamentos  
correspondientes para el tratamiento de ADHD (trastorno de  
déficit de atención e hiperactividad).

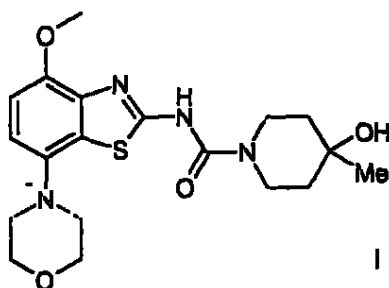
13. El uso del compuesto de acuerdo con la  
20 reivindicación 10 para la elaboración de los  
correspondientes medicamentos para el tratamiento de  
depresión.

14. El uso del compuesto de acuerdo con la  
reivindicación 10 para la elaboración de medicamentos  
25 correspondientes para el tratamiento de drogodependencia a  
anfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina y  
cannabinoides.

15. La invención como se ha descrito hasta aquí.

Claims

1. The compound of formula



which is 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. A medicament containing the compound as claimed in claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients.

3. A medicament according to claim 2 for the treatment or prevention of diseases related to adenosine receptors.

10 4. A medicament according to claim 3 for the treatment or prevention of diseases related to the adenosine  $A_{2A}$  receptor.

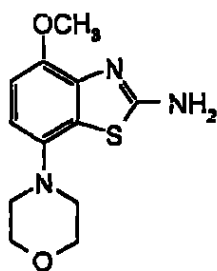
5. A medicament according to claim 4 for the treatment or prevention of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression, ADHD (attention deficit  
15 hyper-activity disorder), drug addiction to amphetamines, cocaine, opioids, ethanol, nicotine, cannabinoids, or for the treatment of asthma, allergic responses, hypoxia, ischemia, seizure, substance abuse, or for use as muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardioprotective agents.

20 6. A medicament according to claims 5 for the treatment or prevention of Parkinson's disease, ADHD (attention deficit hyper-activity disorder), depressive disorders and drug addiction.

7. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which processes comprise

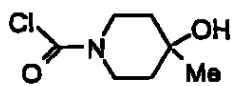
a) reacting the compound of formula

- 47 -



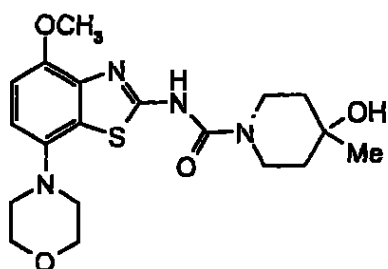
II

with the compound of formula



III

to a compound of formula

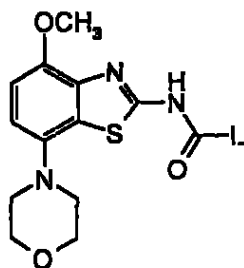


I

5

or

b) reacting a compound of formula



IV

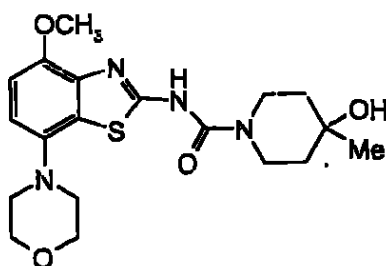
with the compound of formula



V

10

to a compound of formula



I

wherein L is a leaving group such as halogen, -O-phenyl, -O-nitro-phenyl or -O-lower alkyl, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable  
5 acid addition salts.

8. The compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 7 or by an equivalent method.

9. The use of the compound according to claim 1 for the treatment or prevention of diseases related to the adenosine A<sub>2A</sub> receptor.

10 10. The use of the compound according to claim 1 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment or prevention of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression, ADHD (attention deficit hyper-activity disorder), drug  
addiction to amphetamines, cocaine, opioids, ethanol, nicotine, cannabinoids, or for the  
15 treatment of asthma, allergic responses, hypoxia, ischemia, seizure, substance abuse, or for use as muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardioprotective agents.

11. The use of the compound according to claim 10 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of Parkinson's disease.

20 12. The use of the compound according to claim 10 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of ADHD (attention deficit hyper-activity disorder).

13. The use of the compound according to claim 10 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of depression.

25 14. The use of the compound according to claim 10 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of drug addiction to amphetamines, cocaine, opioids, ethanol, nicotine and cannabinoids.

15. The invention as hereinbefore described.

\*\*\*

27

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**  
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70) .

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------|-------------------|--------------------------|----------------|-----------|-------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Registro de referencia del solicitante o agente</b><br>Caso 22560                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Forma PCT/IPEA/416                           |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <b>Solicitud internacional No.</b><br>PCT/EP2005/005329                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Fecha de registro internacional</b><br>(día/mes/año)<br>17.05.2005         | <b>Fecha de prioridad</b><br>(día/mes/año)<br>24.05.2004                                                                                                                               |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <b>Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC</b><br>INV. C07D417/12 A61K31/454 A61P25/28 A61P25/36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <b>Solicitante</b><br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y col.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <p>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.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.</p> <p>3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. <input type="checkbox"/> (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de    hojas, como sigue:</p> <div style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> 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).<br/> <input type="checkbox"/> 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. </div> <p style="margin-left: 20px;">b. <input type="checkbox"/> (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).</p> |                                                                               |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <p>4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. V</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                               |                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. I | Bases del reporte | <input type="checkbox"/> | Casilla No. II | Prioridad | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. III | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial | <input type="checkbox"/> | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención | <input checked="" type="checkbox"/> | 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 | <input type="checkbox"/> | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados | <input type="checkbox"/> | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional | <input checked="" type="checkbox"/> | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Casilla No. I                                                                 | Bases del reporte                                                                                                                                                                      |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Casilla No. II                                                                | Prioridad                                                                                                                                                                              |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Casilla No. III                                                               | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial                                                                                           |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Casilla No. IV                                                                | Falta de unidad de invención                                                                                                                                                           |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 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 |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Casilla No. VI                                                                | Ciertos documentos citados                                                                                                                                                             |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Casilla No. VII                                                               | Ciertos defectos en la solicitud internacional                                                                                                                                         |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Casilla No. VIII                                                              | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional                                                                                                                                 |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <b>Fecha de presentación de la demanda</b><br>15.11.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Fecha de terminación de este reporte</b><br>13.04.2006                     |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |
| <b>Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional:</b><br>Oficina de Patentes Europea<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Funcionario autorizado</b><br>Weisbrod, T<br>Teléfono No. +49 89 2399-8931 |                                                                                                                                                                                        |                                     |               |                   |                          |                |           |                                     |                 |                                                                                              |                          |                |                              |                                     |               |                                                                                                                                                                                        |                          |                |                            |                          |                 |                                                |                                     |                  |                                                        |

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte está basado en

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en \_\_\_\_\_, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
  - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
  - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los elementos\* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas las cuales 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

1-15 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-15 como se presentaron originalmente

- ☐ 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
- ☐ el listado de secuencia (especificar):
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados 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
- ☐ el listado de secuencia (especificar):
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

\* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. III No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 9, 15

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 9 se refieren a la siguiente materia objeto el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):  
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*)

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 15

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE  
PATENTABILIDAD**

**Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/005329**

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

**1. Afirmación**

|                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Novedad (N)                   | Si: Reivindicaciones 1-14       |
|                               | No: Reivindicaciones            |
| Nivel Inventivo (IS)          | Si: Reivindicaciones 1-14       |
|                               | No: Reivindicaciones            |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: Reivindicaciones 1-8, 10-14 |
|                               | No: Reivindicaciones            |

**2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):**  
**ver hoja separada**

**Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional**

**Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están totalmente soportadas por la descripción, son hechas:**

**ver hoja separada**

31

**Re Ítem I**

**Bases de la opinión**

La solicitud está dirigida a

- (i) El benzotiazol específico (I) (reivindicaciones 1 y 8),
- (ii) Un medicamento que comprende el compuesto (I) (reivindicaciones 2-6),
- (iii) Un proceso para preparar el compuesto (I) (reivindicación 7),
- (iv) Un método terapéutico que involucra el compuesto (I) (reivindicación 9),
- (v) El uso médico del compuesto (I) (reivindicaciones 10-14), y
- (vi) "la invención como se ha descrito previamente" (reivindicación 15).

**Re Ítem III**

**No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

- 1 Esta Autoridad considera que la materia objeto de la reivindicación 9 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).
- 2 La reivindicación 15 es tan poco clara (Artículo 6 del PCT) que no se ha realizado búsqueda para ésta. Por lo tanto, no se realizará ningún Examen Preliminar Internacional con respecto a novedad y nivel inventivo para la materia objeto que no esté cubierta por el reporte de búsqueda (cf. Regla 66.1 (e) del PCT).

**Re Ítem V**

**Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración**

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01/97786 A, Diciembre 27 de 2001; citada en la solicitud.  
D2: WO 03/049741 A, Junio 19 de 2003.  
D3: WO 03/053946 A, Julio 3 de 2003.

34

## 2 Novedad

D1 se relaciona con benzotiazoles como ligandos receptores de adenosina A<sub>2A</sub>, útiles entre otros para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y depresión. Los compuestos de D1 ya comprenden de manera general el presente compuesto (I) (reivindicación 1: R<sup>1</sup>= alcoxi inferior; R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H; R<sup>4</sup>= heterociclo no aromático de seis miembros; X=O; R= heterociclo no aromático sustituido con OH y alquilo inferior; y página 10, líneas 8-19) y el documento revela realizaciones estructuralmente muy similares (p.ej. página 112, ejemplo 362 que difiere del compuesto (I) en la ausencia del grupo 4-metilo en la piperidina). Sin embargo, el presente compuesto (I) no está específicamente revelado en el documento D1. La presente materia reivindicada puede entonces considerarse como una selección novedosa de D1.

D2 y D3 revelan derivados adicionales de benzotiazol (D2) y benzotiofeno (D3), respectivamente, como ligandos receptores de A<sub>2A</sub>. El presente compuesto (I) difiere de los compuestos de D2 en el fragmento 4-hidroxi-4-metil-piperidinil y de los compuestos de D3 en el fragmento morfolinil y en que es un derivado benzotiazol en lugar de un derivado benzotiofeno.

Las reivindicaciones 1-14 cumplen con el criterio de novedad a la luz de los documentos D1 a D3.

## 3 Nivel Inventivo

La solicitud describe la síntesis del compuesto (I) y muestra que hay una alta afinidad (pK<sub>i</sub>= 8,3), antagonista potente y selectivo a los receptores A<sub>2A</sub> humanos recombinantes (solicitud, página 10). Durante el procedimiento de examen preliminar internacional, el solicitante ha justificado además que el presente compuesto (I) exhibe un perfil *in vivo* mejorado con respecto al ejemplo 362 de D1 estructuralmente más cercano. El problema planteado por la aplicación con respecto a las enseñanzas de D1, puede entonces ser visto como la selección de un ligando receptor A<sub>2A</sub> de adenosina mejorado. Dado que las propiedades mejoradas del presente compuesto (I) no son obvias a la luz del arte previo citado, las presentes reivindicaciones 1-14 aparentemente involucran nivel inventivo.

33

#### **4 Aplicabilidad Industrial**

Para la evaluación de la actual reivindicación 9 acerca de si es industrialmente aplicable, no existe criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, sin embargo, puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

#### **Re Ítem VIII**

#### **Algunas observaciones acerca de la solicitud internacional**

La solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT.

- 1 La reivindicación 9 podría ser objetada a la luz del Artículo 6 del PCT, porque la aplicación terapéutica está funcionalmente definida por un mecanismo de acción que no permite aplicación práctica alguna en la forma de un tratamiento definido y real de una condición patológica. La objeción podría ser superada, bien sea introduciendo en las reivindicaciones una lista de condiciones patológicas citadas en la solicitud, o enseñando que hay medios disponibles que le permitirían a la persona versada en la materia reconocer qué condiciones adicionales caerían dentro de la definición funcional.
- 2 La reivindicación 15 podría ser objetada a la luz del Artículo 6 en combinación con la Regla 6.2(a) del PCT por referirse a la descripción. Independientemente de esto, no es evidente qué podría caer dentro del alcance de esta reivindicación que no haya sido previamente definido en las reivindicaciones 1-14.

36

## 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<br>Case 22580                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FOR FURTHER ACTION<br>See Form PCT/PEA/418                                                                                                                               |                                              |
| International application No.<br>PCT/EP2005/005329                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | International filing date (day/month/year)<br>17.05.2005                                                                                                                 | Priority date (day/month/year)<br>24.05.2004 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. C07D417/12 A61K31/454 A61P25/28 A61P25/38                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                          |                                              |
| Applicant<br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                          |                                              |
| <p>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 38.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> 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 807 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> 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.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (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 electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> |                                                                                                                                                                          |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                          |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>15.11.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Date of completion of this report<br><br>13.04.2006                                                                                                                      |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Authorized officer<br><br>Weisbrod, T<br><br>Telephone No. +49 89 2399-8931<br><br> |                                              |

**Box No. 1    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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
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**

**1-15** **as originally filed**

## Claims, Numbers

**1-15** **as originally filed**

- ☐ 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."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2005/005329

36

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,  
☒ claims Nos. 9,15

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

**see separate sheet**

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 15
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

39

37

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2005/005329

**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 | 1-14      |
|                               | No: Claims  |           |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-14      |
|                               | No: Claims  |           |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-8,10-14 |
|                               | No: Claims  |           |

**2. Citations and explanations (Rule 70.7):**

see separate sheet

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

40

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/005329

**Re Item I**

**Basis of the opinion**

The application is directed to

- (i) the specific benzothiazole (I) (claims 1 and 8),
- (ii) a medicament comprising compound (I) (claims 2-6),
- (iii) a process for preparing compound (I) (claims 7),
- (iv) a therapeutic method involving compound (I) (claim 9),
- (v) the medical use of compound (I) (claims 10-14), and
- (vi) "the invention as herein before described" (claim 15).

**Re Item III**

**N on-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

- 1 Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of that claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).
- 2 Claim 15 is unclear to such an extent (Article 6 PCT) that the claim has not been searched. No International Preliminary Examination will thus be carried out with regard to novelty and inventive step for subject-matter which is not covered by the search report (cf. Rule 66.1(e) PCT).

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- 1 Reference is made to the following documents.  
D1: WO 01/97786 A, 27 December 2001; cited in the application.  
D2: WO 03/049741 A, 19 June 2003.  
D3: WO 03/053946 A, 3 July 2003.

## 2 Novelty

D1 relates to benzothiazoles as adenosine  $A_{2A}$  receptor ligands useful inter alia for the treatment of Alzheimer's disease, schizophrenia and depression. The compounds of D1 generally comprise already the present compound (I) (claim 1:  $R^1$  = lower alkoxy;  $R^2 = R^3 = H$ ;  $R^4$  = six-membered non-aromatic heterocycle;  $X = O$ ;  $R$  = non-aromatic heterocycle substituted with OH and lower alkyl; and page 10, lines 8-19) and the document discloses structurally very similar embodiments (e.g. page 112, example 362 differing from compound (I) through the absence of the piperidine 4-methyl group). The present compound (I) is however not specifically disclosed in document D1. The present claimed matter can thus be considered as a novel selection of D1.

D2 and D3 disclose further benzothiazole (D2) and benzothiophene (D3) derivatives, respectively, as  $A_{2A}$  receptor ligands. The present compound (I) differs from the compounds of D2 through the 4-hydroxy-4-methyl-piperidinyli moiety and from the compounds of D3 through the morpholinyl moiety and in being a benzothiazole rather than a benzothiophene derivative.

In view of D1 to D3 the claim 1-14 comply with the criterion of novelty.

## 3 Inventive Step

The application describes the synthesis of compound (I) and shows that it is a high affinity ( $pk_i = 8.3$ ), potent and selective antagonist at recombinant human  $A_{2A}$  receptors (the application, page 10). During the international preliminary examination procedure, the applicant has furthermore substantiated that the present compound (I) exhibits an improved in vivo profile over the structurally closest related example 362 of D1. In view of D1, the problem underlying the application may thus be seen in the selection of an improved adenosine  $A_{2A}$  receptor ligand. Since the improved properties of the present compound (I) are not obvious in view of the cited prior art, the present claims 1-14 appear to involve an inventive step.

## 4 Industrial Applicability

For the assessment of present claim 9 on the question whether it is industrially

applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claim. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**Re Item VIII**

**Certain observations on the international application**

The application does not comply with the requirements of Article 6 PCT.

- 1 Claim 9 is to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition.
- 2 Claim 15 is to be objected under Article 6 in combination with Rule 6.2(a) PCT for referring to the description. Independent from this it is not evident what might fall under the scope of this claim which is not already defined in the claims 1-14.

## **ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

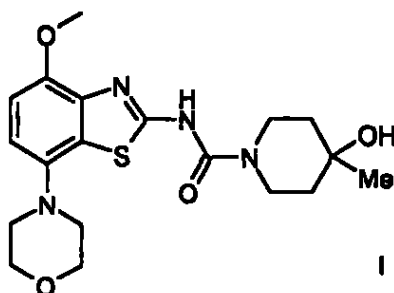
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

42

**(4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO  
4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al compuesto de fórmula



10 el cual es (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico, y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

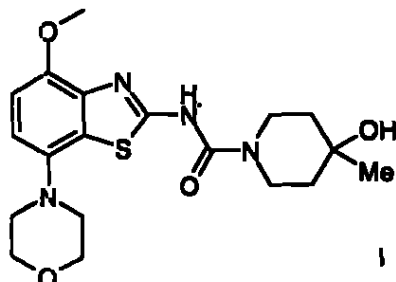
Se ha descubierto que el compuesto es útil para el  
15 tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, ADHD (trastorno de déficit de atención e hiperactividad), farmacodependencia a  
20 anfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o para el tratamiento de asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones, abuso de sustancias o para el uso como relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes  
25 cardiprotectores.

43

1

La presente invención se refiere a (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico, el cual es un compuesto de la fórmula

5



10

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del mismo.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el compuesto de fórmula I es un antagonista del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina de alta afinidad, altamente selectivo con un comportamiento antagonista oral in vivo potente y de larga actuación del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina inducido por agonistas.

Este compuesto generalmente se incluye en WO 01/097786.

La adenosina modula un amplio rango de funciones fisiológicas interactuando con superficies de receptores celulares específicos. El potencial de los receptores de adenosina como fármaco diana se revisó primero en 1982. La adenosina está relacionada tanto estructuralmente como metabólicamente con nucleótidos adenosin trifosfato (ATP) bioactivos, adenosin difosfato (ADP), adenosin monofosfato (AMP) y adenosin monofosfato cíclico(cAMP); con el agente bioquímico de metilación S-adenosil-L-metiona (SAM); y estructuralmente con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A; y

con el RNA. La adenosina junto con estos compuestos relacionados son importantes en la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y en la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

5 Los receptores de adenosina han sido clasificados como receptores  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ , perteneciendo a la familia de receptores acoplados a la proteína G. La activación de los receptores de adenosina por la adenosina inicia con mecanismos de transducción de señal. Estos mecanismos  
10 dependen del receptor asociado a la proteína G. Cada subtipo de receptor de adenosina ha sido clásicamente caracterizado por el sistema efector de la adenilato ciclasa, el cual utiliza cAMP como segundo mensajero. Los receptores  $A_1$  y  $A_3$ , acoplados a la proteína G inhiben la  
15 adenilato ciclasa, dando lugar a una disminución de los niveles de cAMP celular, mientras que los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  se acoplan a proteínas  $G_s$  y activan la adenilato ciclasa, dando lugar a un aumento de los niveles de cAMP celular. Se sabe que el sistema receptor de  $A_1$  activa la fosfolipasa C y  
20 modula tanto los canales de iones potasio como los de calcio. El subtipo  $A_3$ , además de su asociación con la adenilato ciclasa, también estimula la fosfolipasa C y activa los canales de calcio.

El receptor  $A_1$  (326-328 aminoácidos) se clonó a partir  
25 de varias especies (cánido, humana, rata, perro, pollo, bovina, conejillo de indias) con el 90-95 % de la secuencia identificada a lo largo de las especies mamíferas. El receptor  $A_{2A}$  (409-412 aminoácidos) se clonó a partir de

cánidos, ratas, humanos, conejillos de india y ratones. El receptor A<sub>2B</sub> (332 aminoácidos) se clonó a partir de humano y ratón y muestra el 45 % de homología con los receptores humanos A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub>. El receptor A<sub>3</sub> (317-320 aminoácidos) se  
5 clonó a partir de humano, rata, perro, conejo y oveja.

Los subtipos de receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> están destinados a jugar papeles complementarios en la regulación de la adenosina al suministro de energía. Adenosina, la cual es un producto metabólico del ATP, se difunde a partir de la  
10 célula y actúa localmente para activar los receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A<sub>1</sub>) o incrementar el suministro de oxígeno (A<sub>2A</sub>) y por lo tanto restablecer el balance de suministro de energía: demanda en el tejido. Las acciones de ambos subtipos son para  
15 incrementar la cantidad de oxígeno disponible para el tejido y para proteger las células frente a daños a causa de un desequilibrio a corto plazo de oxígeno. Una de las funciones importantes de adenosina endógena es prevenir el daño durante traumas tales como hipoxia, isquemia,  
20 hipotensión y convulsiones.

Además, se sabe que la unión del agonista del receptor de adenosina para mastocito que expresan el receptor A<sub>3</sub> de rata resultó en un incremento de las concentraciones de inositol trifosfato y de calcio intracelular, lo que  
25 potenció la secreción inducida por un antígeno de mediadores inflamatorios. Además, el receptor A<sub>3</sub> juega un papel en la mediación de los ataques asmáticos y otras reacciones alérgicas.

La adenosina es un neurotransmisor capaz de modular muchos aspectos de la función fisiológica del cerebro. Adenosina endógena, una conexión central entre metabolismo energético y la actividad neuronal, varía de acuerdo con el estado situacional y las condiciones fisio(pato)lógicas. Bajo condiciones de incremento de demanda y disminución de la disponibilidad de energía (tales como hipoxia, hipoglicemia, y/o actividad neuronal excesiva) la adenosina proporciona un poderoso mecanismo protector de retroalimentación. La interacción con receptores de adenosina representa un objetivo prometedor para la intervención terapéutica en muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas tales como epilepsia, trastornos del sueño y del movimiento, (Parkinson o enfermedad de Huntington), enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, o adicción. Un incremento de neurotransmisores sucede tras traumas tales como hipoxia, isquemia y convulsiones. Estos neurotransmisores por último son responsables de la degeneración neural y muerte neural, que causan daños cerebrales o la muerte del individuo. Los agonistas A<sub>1</sub> de la adenosina imitan los efectos inhibitorios centrales de la adenosina y además pueden ser útiles como agentes neuroprospectivos. Se ha propuesto la adenosina como agente endógeno anticonvulsivo, que inhibe la liberación de glutamato a partir de neuronas excitatorias e inhibe la activación neuronal. Los agonistas de la adenosina además se pueden usar como agentes antiepilépticos. Además, se ha comprobado que los

-6-

antagonistas de la adenosina son efectivos como reforzadores de la cognición. Antagonistas selectivos  $A_{2A}$  tienen potencial terapéutico en el tratamiento de varias formas de demencia, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, y de desórdenes neurodegenerativos, p.ej. apoplejía. Los antagonistas del receptor  $A_{2A}$  de adenosina modulan la actividad de neuronas estriatales GABAérgicas y regulan los movimientos suaves y bien coordinados, de esta manera ofreciendo una potente terapia para los síntomas Parkinsonianos. La adenosina también está implicada en muchos procesos fisiológicos involucrados en la sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión, y farmacodependencia (anfetamina, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides). Fármacos que actúan sobre receptores de adenosina además tienen potencial terapéutico como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimulantes respiratorios, antidepresivos, y para tratar el abuso de drogas. También se usan en el tratamiento de de ADHD (desorden de déficit de atención e hiperactividad).

Un papel importante de la adenosina en el sistema cardiovascular es el de agente cardioprotector. Los niveles endógenos de adenosina incrementan en respuesta a isquemia e hipoxia, y protegen los tejidos cardíacos durante y después del trauma (precondicionado). Por acción al receptor  $A_1$ , los agonistas  $A_1$  de adenosina pueden proteger contra el daño causado por isquemia miocárdica y repercusión. La influencia de modulación de los receptores

A<sub>2A</sub> en la función adrenérgica puede tener implicaciones para una variedad de desórdenes tales como la enfermedad de la arteria coronaria y fallo cardíaco. Los antagonistas A<sub>2A</sub> pueden ser un beneficio terapéutico en situaciones en que se desee una respuesta antiadrenérgica, tales como durante isquemia aguda miocárdial. Los antagonistas selectivos de receptores A<sub>2A</sub> también pueden reforzar la efectividad de la adenosina en arritmias supraventriculares terminales.

La adenosina modula muchos aspectos de la función renal, incluyendo liberación de renina, índice de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal. Compuestos que antagonizan los efectos renales de adenosina tienen potencial como agentes protectores renales. Además, los antagonistas A<sub>3</sub> y/o A<sub>2B</sub> de la adenosina pueden ser útiles en el tratamiento del asma y otras reacciones alérgicas o y en el tratamiento de diabetes mellitus y obesidad.

Numerosos documentos describen el conocimiento corriente de los receptores de adenosina, por ejemplo las publicaciones siguientes:

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

-8

Naunyn Schmied, Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000).

El objetivo de la presente invención es el compuesto de formula I de por sí, el uso de este compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con el receptor  $A_{2A}$  de adenosina, su elaboración, medicamentos basados en el compuesto de acuerdo con la invención y tanto su producción como el uso del compuesto de fórmula I en el control o prevención enfermedades basadas en la modulación del sistema adenosina, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, farmacodependencia, como a anfetamina, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o contra el asma, respuestas alérgicas hipoxia, isquemia, convulsiones y abuso de sustancias. Además, compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores para desórdenes tales como enfermedad de la arteria coronaria y fallo cardíaco. Las indicaciones preferentes de acuerdo con la presente invención son éstas que están basadas en la actividad antagonista de los receptores  $A_{2A}$  y que incluyen desórdenes del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, desórdenes depresivos, farmacodependencia, neuroprotección y enfermedad de Parkinson

i-57

-A

tanto como ADHD.

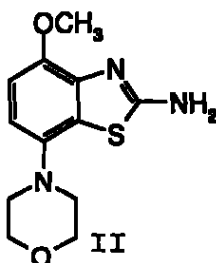
Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena saturada simple o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Grupos alquilo inferiores preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

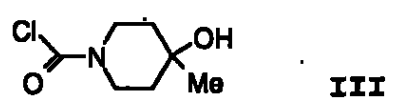
El presente compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar preparados por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, que comprenden

a) reacción del compuesto de fórmula



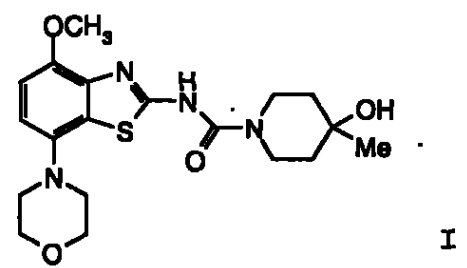
25

con el compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

5

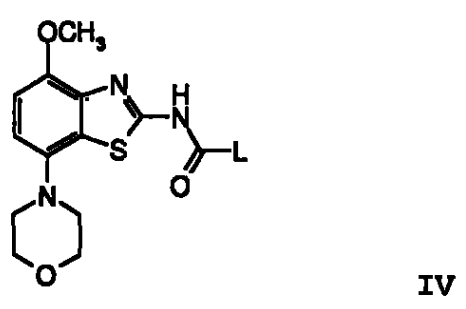


10

o

b) reacción de un compuesto de fórmula

15



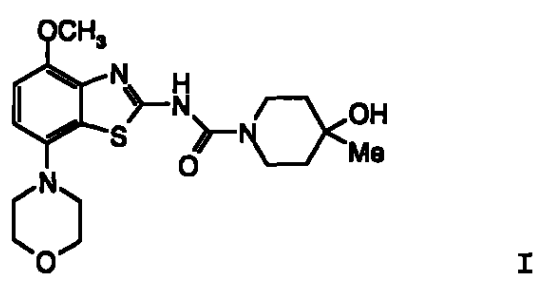
con el compuesto de fórmula



20

a un compuesto de fórmula

25



en donde L es un grupo saliente tal como halógeno, -O-fenilo, -O-nitro-fenilo o -O-alquilo inferior, y si se desea convertir los compuestos obtenidos en

sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I pueden estar preparados de acuerdo con variantes de los procesos a) y b).

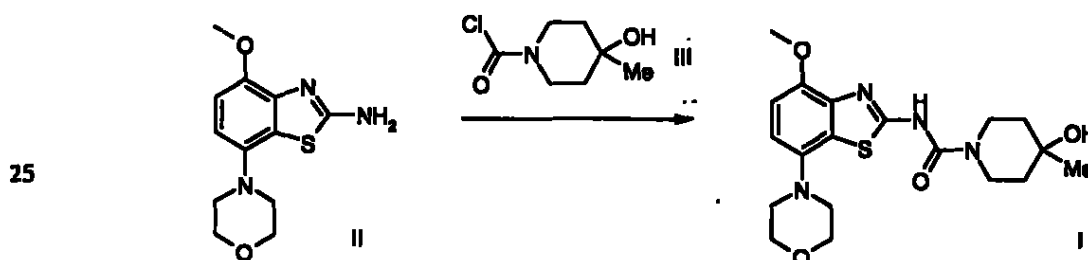
Además, en los ejemplos 1-7 y en los siguientes esquemas 1, 2 y 3 la preparación del compuesto de fórmula I se describe con más detalle.

Las primeras materias son compuestos conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos en el campo.

10 Preparación de compuestos de fórmula I

Un método de la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el siguiente esquema 1 es como el de a continuación: a una solución del intermediario 7-(morfolin-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina (II), el cual puede ser  
15 preparado de acuerdo con el esquema 3, en diclorometano se añade posteriormente a una base, p.ej. piridina o diisopropil-etilamina y el compuesto de fórmula (III), y la solución resultante se agita durante alrededor de 45 min a temperatura ambiente. Se añade hidrogenocarbonato de sodio  
20 acuosos saturado, la fase orgánica se separa y se seca.

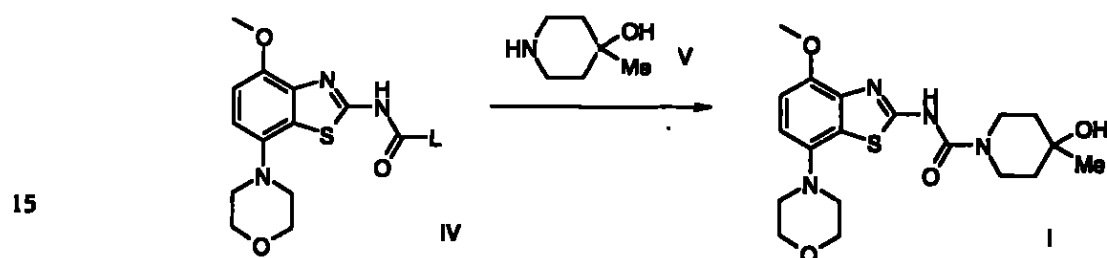
Esquema 1



Otro método de preparación del compuesto de fórmula

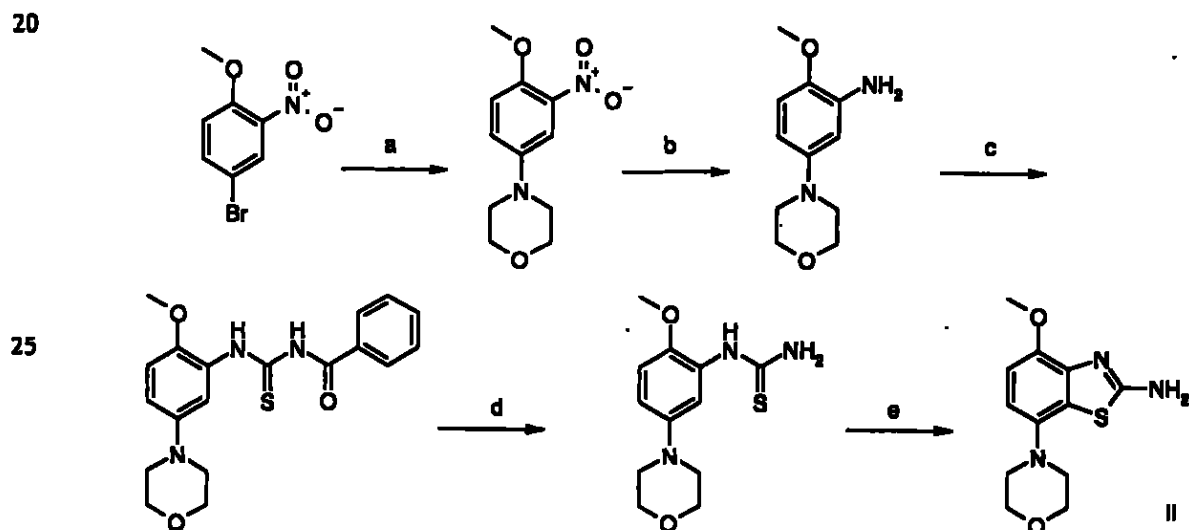
(I) es el de a continuación: a una solución del compuesto de fórmula (IV), que puede ser preparado de acuerdo con métodos bien conocidos en el campo y que se describen en W001/97786, en un solvente inerte, p.ej. diclorometano, se  
5 añade posteriormente una base, p.ej. piridina o diisopropil-etilamina y un compuesto de fórmula (V), y la solución resultante se agita durante 45 min a 45°C después de enfriar a temperatura ambiente, se añade hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso, la fase orgánica  
10 se separa y se seca.

### Esquema 2



en donde L es el grupo saliente, tal como halógeno, O-fenilo, -O-nitrofenilo o O-alquilo inferior.

### Esquema 3.



a es morfolina,  $\text{Pd}(\text{Ac})_2$ , 2-bifenil-diciclohexil fosfina,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DME;

b es  $\text{H}_2$ , Pd en carbono, metanol;

c es isotiocianato de benzoilo, acetona;

5 d es metanolato de sodio metalónico;

e es bromina en triclorometano.

#### Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación del compuesto e intermediarios descritos aquí pueden ser efectuados, si se  
10 desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía preparativa de líquido a baja o alta presión  
15 o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos adecuados de separación y aislamiento pueden ser obtenidas por referencia a las preparaciones y ejemplos aquí más adelante. Sin embargo, por supuesto otros procedimientos equivalentes de  
20 separación o aislamiento podrían ser usados.

#### Sales del compuesto de fórmula I

La conversión a una sal de adición ácida se consigue por tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido  
25 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como 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 cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. G  
5 Generalmente, la base libre se disuelve en un solvente orgánico inerte tal como dietiléter, etilacetato, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido añadido en un solvente similar. La temperatura se mantiene entre 0°C y 50°C.. La sal resultante precipita  
10 espontáneamente o se puede llevar a solución con un solvente menos polar.

Las sales ácidas de adición de los compuestos básicos de formula I se pueden convertir en las correspondientes bases libres por tratamiento con al menos un equivalente  
15 estequiométrico de una base adecuada como hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, y similares.

El compuesto de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades  
20 farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha descubierto que el compuesto de la presente invención es un ligando del receptor de la adenosina y posee una alta afinidad respecto al receptor A<sub>2A</sub> de adenosina.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los  
25 ensayos dados aquí.

#### Descripción del ensayo

La afinidad de (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-

88

carboxílico para el receptor A<sub>2A</sub> fue evaluado en receptores humanos A<sub>2A</sub> expresados por recombinación en células de ovario de hámster (CHO) chino usando el sistema de expresión del virus Semliki Forest. Las células se recogieron, se lavaron dos veces por centrifugación, se homogenizaron y se lavaron otra vez por centrifugación. El pellet de membrana de lavado final se suspendió en un tampón Tris (50 mM) que contenía NaCl 120 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM y 10 mM MgCl<sub>2</sub> (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de unión <sup>3</sup>H SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM) se llevó a cabo en placas de 96-pocillos en presencia de aproximadamente 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de cuentas Ysi-poli-1-lisina SPA y 0,1 U de adenosina desaminasa en un volumen final de 200 µl de tampón. La unión no-específica se definió utilizando congéneros xantina-amina (XAC; 2 µM). Los compuestos se probaron en 10 concentraciones a partir de 10 µM - 0,3 nM. Todos los ensayos se dirigieron por duplicado y se repitieron como mínimo dos veces. Las placas de ensayo se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y luego la unión de ligando se determinó utilizando un contador de centelleo Packard Topcount. Los valores IC<sub>50</sub> se calcularon utilizando un programa de adaptación de curva no lineal y los valores Ki se calcularon utilizando la ecuación Cheng-Prussoff.

Resultados del ensayo

Se detectó que el (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-

5 piperidín-1-carboxílico era un antagonista potente y selectivo, de gran afinidad para los receptores  $A_{2A}$  de adenosina humanos recombinantes. Tiene una afinidad ( $pK_i$ ) de 8,3 para el receptor  $A_{2A}$  humano con más de 2 órdenes de magnitud de selectividad para el receptor  $A_{2A}$  comparado con los receptores  $A_1$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ . Otros estudios evaluaron la selectividad del (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-carboxílico versus una variedad de transportadores de neurotransmisores, canales iónicos, y dianas enzimáticas. El (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-carboxílico presentó una selectividad de 1000 veces más para el receptor  $A_{2A}$  por encima de las dianas ensayadas.

15 La actividad in vitro se evaluó estudiando la capacidad del compuesto para antagonizar el flujo de  $Ca^{2+}$  estimulado por NECA (un agonista del receptor de adenosina no específico) en células CHO que expresan receptores  $A_{2A}$  acoplados a la proteína G  $G_{\alpha 16}$ . (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-carboxílico inhibió las respuestas mediadas por  $A_{2A}$  con un  $pIC_{50}$  de 8,83 (pendiente de Hill 0,6). (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-carboxílico antagonizó el flujo de  $Ca^{2+}$  estimulado por NECA en células CHO que expresan receptores  $A_1$  humanos acoplados a la proteína G  $G_{\alpha 16}$  con un  $pIC_{50}$  de 5,22 (pendiente de Hill 0,7). Así, en este ensayo funcional, (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida

BD

del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico mostró >4000 veces más selectividad por el receptor humano A<sub>2A</sub> por encima del receptor humano A<sub>1</sub>.

In vivo (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico se descubrió que es un potente antagonista, de larga acción, oralmente activo. Antagoniza la hipolocomoción inducida en ratas con inyecciones subcutáneas de 0,01 mg/kg de APEC, un agonista del receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina. La dosis para este compuesto calculada para inhibir el 50 % de la hipolocomoción inducida por APEC subsiguiente administración oral era de 0,5 mg/kg. Una concentración plasmática de 290 ng/ml se requiere para antagonizar completamente esta hipolocomoción inducida por APEC. Este antagonismo persistió durante unas horas y tuvo una vida media funcional alrededor de 8 horas es este modelo.

Los parámetros farmacocinéticos han sido evaluados tanto en ratas como en perros. En ratas, después de la dosis intravenosa, el compuesto tiene una vida media de 4 horas, un aclaramiento de 11 ml/min/kg, un volumen de distribución de 1,4 l/kg; la biodisponibilidad oral después de la administración de 5 mg/kg a ratas es 77 %. En perros, después de la dosis intravenosa, la molécula tiene una vida media de 2,2 horas, un aclaramiento de 8 ml/min/kg, un volumen de distribución de 1,2 l/kg; la biodisponibilidad oral a 5 mg/kg es 88 %.

En conclusión, (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-

59

2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico se descubrió para ser un antagonista del receptor A<sub>2A</sub> de alta afinidad, altamente selectivo con una larga y potente acción de antagonismo del comportamiento inducido por el receptor A<sub>2A</sub> in vivo oral.

El compuesto de formula I las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de formula I pueden usarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, p.ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, también ser efectuada rectalmente, p.ej. en forma de supositorios, parenteralmente, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de formula I pueden ser procesados con excipientes farmacéuticamente inertes inorgánicos o orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares pueden ser usados, por ejemplo, como excipientes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, y cápsulas duras de gelatina. Excipientes adecuados para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza del principio activo no se requieren, sin embargo, habitualmente excipientes en el caso de las cápsulas duras de gelatina. Excipientes

62

adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas puede, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener hasta otras sustancias de valor terapéutico.

Medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente terapéuticamente inerte son también un objetivo de la presente invención, como es un proceso para su producción, lo que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma galénica de administración junto con uno o más excipientes inertes

De acuerdo con la invención, tanto el compuesto de fórmula I como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades basadas en la actividad antagonista del receptor  $A_{2A}$  de adenosina, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración,

depresión, ADHD (desorden de déficit de atención e hiperactividad), farmacodependencia de anfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o para el tratamiento de asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones, abuso de sustancias, o para el uso como relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores.

Las indicaciones preferidas de acuerdo con la presente invención son éstas, que incluyen desórdenes del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, ADHD, desórdenes depresivos y farmacodependencia.

Las dosis pueden variar con los amplios límites y, por supuesto, tienen que ser ajustados a los requerimientos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral para adultos puede variar desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la correspondiente cantidad de sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La dosis diaria puede ser administrada como una dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también ser superado cuando se indique.

La siguiente preparación y ejemplos ilustran la invención pero no pretenden limitar el propósito.

JA

## Ejemplo 1

(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il) amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico

A una solución de (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (3,2 g, 8,3 mmol) y N-etil-diisopropil-amina (4,4 ml, 25 mmol) en triclorometano (50 ml) se añade una solución de 4-hidroxi-4-metil-piperidina en triclorometano (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla resultante se lleva a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente y se extrae con carbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y agua (2 x 5 ml). El secado final con sulfato magnésico y evaporación del solvente y recristalización a partir de etanol proporcionaron el compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento 78 %), mp 236 °C. MS: m/e= 407 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 2

(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo(IV)

A una suspensión de 4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-ilamina (26,5 g, 100 mmol) en diclorometano (56 ml) y piridina (56 ml, 700 mmol) se añade fenilcloroformato (15,7 ml, 125 mmol) a 0-5 °C y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió agua (7,2 ml, 400 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante una hora a 45 °C. Luego se añadieron acetato de etilo (250 ml) y HCl 2M (125 ml) y la

fase orgánica se separó. Después de la extracción del solvente y recristalización a partir de terc.butilmetiléter y finalmente a partir de etanol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco  
5 (rendimiento 80 %), mp 166-168 °C. MS: m/e= 386(M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 3

#### 4-Metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-amina (II)

(2-Metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea (5,0 g, 19 mmol) en cloroformo (130 ml) se trató con bromina (960 µl)  
10 y la mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas. Después de la extracción de los compuestos volátiles al vacío, el producto se recristalizó a partir de THF (2,8 g, 57 %). MS: m/e= 266 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 4

#### 15 (2-Metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea

1-Benzoil-3-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea (8,0 g, 21 mmol), suspendido en metanol (260 ml), se trata con 6 ml de metanolato sódico (5,4M en metanol) y la mezcla se agita hasta que se forme un precipitado blanco. La  
20 mezclas se concentra al vacío, los cristales se aíslan por filtración y se lavaron con metanol y hexano (5,0 g 86 %). MS: m/e= 268 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 5

#### 1-Benzoil-3-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea

25 A una solución de 2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamina (4,6 g, 22 mmol) en acetona (140 ml) se añade una solución de isotiocianato de benzoilo (3,4 ml, 25 mmol) en acetona (80 ml) y la mezcla de reacción se agita durante más de 30

bb

64

min a temperatura ambiente. Después de la extracción de los componentes volátiles al vacío, el producto se aísla por cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/n-hexano 1:4, luego 1:2) en forma de un sólido amarillo (8,0 g, 97 %). MS: m/e= 272 ( $M^+$ ).

#### Ejemplo 6

##### 2-Metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamina

4-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-morfolina (6g) se hidrogena en diclorometano (100 ml) y metanol (600 ml) usando paladio en carbón (10 %, 600 mg) durante 12 horas. El catalizador se extrae por filtración y la solución se evapora al vacío. Purificación por cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/n-hexano 1:1) proporciona el producto en forma de un sólido blanco-crema (4,6 g, 88 %). MS: m/e= 209 ( $M+H^+$ ).

#### Ejemplo 7

##### 4-(4-Metoxi-3-nitro-fenil)-morfolina

4-Bromo-2-nitroanisol (8,5 g, 36 mmol), morfolina (3,8 ml, 44 mmol), fofato potásico (11 g, 51 mmol), 2-bifenil-diciclohexilfosfina (960 mg, 2,7 mmol) y acetato de paladio(II) (411 mg, 1,8 mmol) se disuelven en dimetoxietano (80 ml) y se agitan a 80 °C durante 96 horas. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se filtra a través de dicálcito. Cromatografía flash sobre sílice (eluyente diclorometano/metanol 99:1) proporciona el producto en forma de un sólido rojo (6,0 g, 69 %). MS: m/e= 238 ( $M^+$ ).

67

Formulación de comprimido (Granulación húmeda)

| <u>Producto</u> | <u>Ingredientes</u>      | <u>mg/comprimido</u> |       |        |        |
|-----------------|--------------------------|----------------------|-------|--------|--------|
|                 |                          | 5 mg                 | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1.              | Compuesto de formula I   | 5                    | 25    | 100    | 500    |
| 2.              | Lactosa anhidra DTG      | 125                  | 105   | 30     | 150    |
| 3.              | Sta-Rx 1500              | 6                    | 6     | 6      | 30     |
| 4.              | Celulosa microcristalina | 60                   | 30    | 30     | 150    |
| 5.              | Estearato de magnesio    | 1                    | 1     | 1      | 1      |
|                 | Total                    | 167                  | 167   | 167    | 831    |

Procedimiento de elaboración

1. Se mezclan los productos 1, 2, 3 y 4 granulad con  
5 agua purificada
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado a través del equipo para moler  
adecuado
4. Se añade el producto 5 y mezclar durante tres  
10 minutos; comprimid en una máquina de comprimir adecuada.

Formulación de la cápsula

| <u>Producto</u> | <u>Ingredientes</u>    | <u>mg/cápsula</u> |       |        |        |
|-----------------|------------------------|-------------------|-------|--------|--------|
|                 |                        | 5 mg              | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1.              | Compuesto de fórmula I | 5                 | 25    | 100    | 500    |
| 2.              | Lactosa hidratada      | 159               | 123   | 148    |        |
| 3.              | Almidón                | 25                | 35    | 40     | 70     |
| 4.              | Talco                  | 10                | 15    | 10     | 25     |
| 5.              | Estearato de magnesio  | 1                 | 2     | 2      | 5      |
|                 | Total                  | 200               | 200   | 300    | 600    |

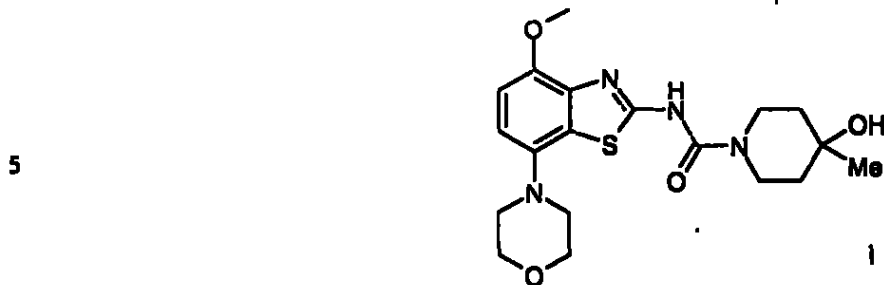
LB

Procedimiento de elaboración

1. Se mezclan los productos 1, 2 y 3 en una mezcladora durante 30 minutos.
2. Se añaden los productos 4 y 5 y mezclad durante 3  
5 minutos.
3. Se rellenan en una cápsula adecuada.

# Reivindicaciones

1. El compuesto de fórmula



que es (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

2. Un medicamento que contiene el compuesto reivindicado en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 3. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de adenosina.

4. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina.

20

5. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, ADHD (desorden de déficit de atención e hiperactividad), farmacodependencia de anfetaminas, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o para el tratamiento de asma, respuestas

25

alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones, abuso de sustancias o para el uso como relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores.

5 6. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, ADHD (desorden de déficit de atención e hiperactividad), desórdenes depresivos y farmacodependencia.

7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I  
10 como está definido en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende:

a) reacción del compuesto de fórmula



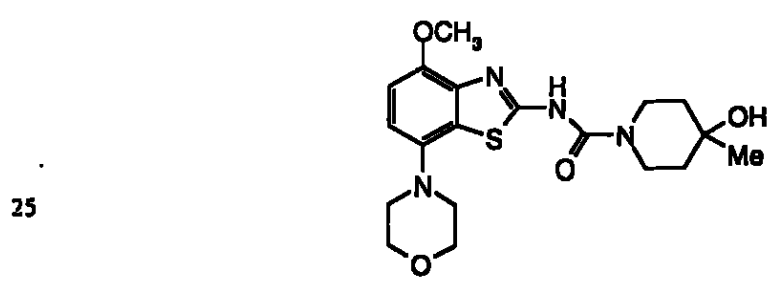
II

con el compuesto de fórmula



III

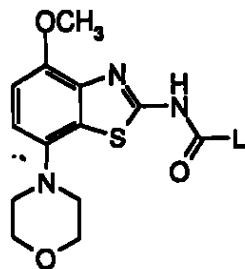
a un compuesto de fórmula



I

o

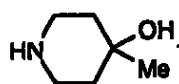
b) reacción de un compuesto de fórmula



5

IV

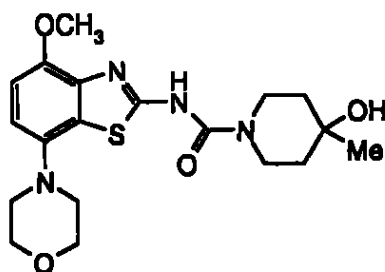
con el compuesto de fórmula



V

a un compuesto de fórmula

10



I

15

en donde L es un grupo saliente tal como halógeno, -O-fenilo, -O-nitro-fenilo o -O-alkilo inferior, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

20

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuando quiera prepararse por un proceso reivindicado en la reivindicación 7 o por un método equivalente.

70

**TRADUCCION OFICIAL No. 2006-10-24-731  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

---

**Colombia**

**Caso 22560**

**Declaración**

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

**F. Hoffmann-La Roche AG**

**Basilea, Suiza.**

**Basilea, Suiza, este día 16-03-2005 (día dieciséis de marzo de dos mil cinco)**

**Sello notarial.**

**Leg. Prot. 2005 No. 49**

**(firma: ilegible)**

**Notario Público**

73

**AUTENTICACION OFICIAL**  
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
- Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

**Certificado**

5. en Basilea
6. el día 17 de marzo de 2005
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 2'609 / 4'051
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Cancillería de Estado
- Heidi Fischer
- Ciudad de Basilea

TRADUCTORA OFICIAL  
REG. 8177/88 MINJUSTICIA  
685  
NITA ESCOBARDE TAMAYO

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2005 OCT 25 A 11: 54  
UCA  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
510345  
An. Ita Escobar  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

2

72

Caso 22560

**Traspaso**

**Yo/Nosotros, el suscrito(s)**

**Alexander Flohr, químico, ciudadano alemán**  
**Passwangstrasse 3**  
**CH-4153 Reinach, Suiza**

**Jean-Luc Moreau, farmacólogo, ciudadano francés**  
**8, rue de la Paix**  
**F-68460 Lutterbach, Francia**

**Sonia Maria Poll, química, ciudadana italiana**  
**Chemin de Montesquion 66**  
**CH-1213 Onex-Geneve, Suiza**

**Claus Riemer, químico, ciudadano alemán**  
**Dreikoenigstrasse 31**  
**D-79102 Freiburg, Alemania**

**Lucinda Steward, bióloga, ciudadana británica**  
**Im tiefen Boden 23**  
**CH-4059 Basilea, Suiza**

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

2

75

13

**(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-  
piperidín-1-carboxílico**

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

| <u><b>País</b></u> | <u><b>Fecha de presentación</b></u> | <u><b>No. Serial</b></u> |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| <b>22560 EP</b>    | <b>24.05.2004</b>                   | <b>04102262.5</b>        |

**y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, 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.**

✓

75

74

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.

ver el reverso

Firmado en Basilea, Suiza  
el 21 de junio de 2004

|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| (firma: ilegible) | Alexander Flohr  |
| (firma: ilegible) | Jean-Luc Moreau  |
| (firma: ilegible) | Sonia Maria Poli |
| (firma: ilegible) | Claus Riemer     |
| (firma: ilegible) | Lucinda Steward  |

Legalización

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

Alexander Flohr, químico  
Jean-Luc Moreau, farmacólogo  
Sonia Maria Poli, química  
Claus Riemer, químico

3

77

Lucinda Steward, bióloga

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

Basilea, Suiza 05 de julio de 2004  
10987

(firma: ilegible)  
Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del  
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado \* Ciudad de Basilea \*

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de octubre de  
2006, 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 MINISTERIO DE JUSTICIA  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 22560

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel/Switzer

16-03-2005 (sixteenth day of March two thousand five)

*D. P. Kuster*  
*Miles*

Dr. Peter Kuster  
Advokat und Notar  
Peterskirchplatz 12  
Postfach

Prot. 2005 No. 49

CH-4001 Basel  
OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuster*

3. in his/her function as *Advokat und Notar*

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

Certified 17. März 2005

G. on .....

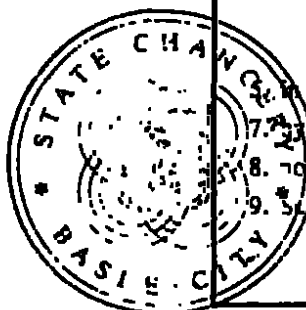
7. at the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. to .....

9. Seal/stamp:

10. Signature:

*Fischer*  
Heidi Fischer



79

# Assignment

I/WE, the undersigned

Alexander Flohr, chemist, a German citizen  
~~St-Galler-Ring 142~~ Passwangstrasse 3  
~~CH-4054 Basel, Switzerland~~ CH-4153 Reinach, Switzerland

Jean-Luc Moreau, pharmacologist, a French citizen  
~~50, rue du Docteur Albert Schweizer~~ 8, rue de la Paix  
~~F-68170 Rixheim, France~~ F-68460 Lutterbach, France

Sonia Maria Poli, chemist, an Italian citizen  
~~Baarschwilerstrasse 10~~ Chemin de Montesquion 66  
~~CH-4053 Basel, Switzerland~~ CH-1213 Onex-Geneve, Switzerland

Claus Riemer, chemist, a German citizen  
~~Opitzstrasse 5~~ Dreikoenigstrasse 31  
~~D-79110 Freiburg, Germany~~ D-79102 Freiburg, Germany

Lucinda Steward, biologist, a British citizen  
 Im tiefen Boden 23  
 CH-4059 Basel, Switzerland

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

**4-Hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide**  
 for which the first application(s) was (were) filed as follows:

| Country  | Filing date | Serial No. |
|----------|-------------|------------|
| 22560 EP | 24.05.2004  | 04102262.5 |

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.

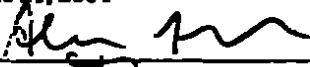
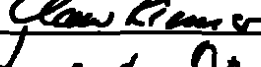
see on reverse

115, €

80

Signed at Basel, Switzerland

on June 21, 2004

|                                                                                   |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|  | Alexander Flohr  |
|  | Jean-Luc Moreau  |
|  | Sonia Maria Poli |
|  | Claus Riemer     |
|  | Lucinda Steward  |

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Alexander Flohr, chemist  
Jean-Luc Moreau, pharmacologist  
Sonia Maria Poli, chemist  
Claus Riemer, chemist  
Lucinda Steward, biologist

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

Basel, Switzerland 05. Juli 2004



1289

State Chancery of the  
Canton of Basel-Stadt



Ruedi Eggs

78 8X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-110717- -00000-0000  
Fee: 2008-10-31 18:32:52 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEYII  
Eve: 379 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION

Folios: 80



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

## 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] 45
- ◆ 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 \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

79

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 82

2020  
Bogotá D.C.,

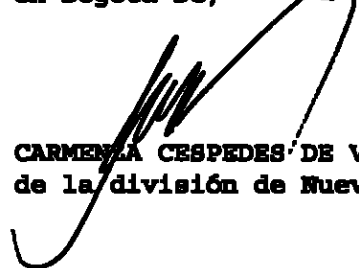
Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
F HOFFMANN LA ROCHE AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 6 110717          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2005/005329 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 24/12/2006        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 2227              |
|            | 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,

20 DIC. 2006

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

aalvarado