

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-110717-00003-0000

Fecha: 2010-05-12 16:36:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 35

Re: P1.- F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "(4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-
BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-
PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO".-Clase C07D 417/12.-Expediente
número 06-110.717.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 19 de Febrero de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **275** bajo los acápites de Claridad y Novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión eliminando las reivindicaciones 3 a 6 y 8, razón por la cual el nuevo capítulo reivindicatorio está compuesto por tres (3) reivindicaciones, las cuales corresponden a las reivindicaciones 1, 2 y 7 actualmente presentadas.

Visto lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud no amplían de manera alguna el alcance técnico de la invención presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

Reivindicaciones

• "Se caracteriza inadecuadamente un compuesto por ser para un tratamiento dado (reivindicaciones 3-6) y por obtenerse por un proceso dado (reivindicación 8), ya que un compuesto solo debe caracterizarse por su fórmula o estructura química"

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 3 a 6 y 8 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto con el presente memorial cumple a cabalidad con los requisitos establecidos en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

De otra parte, el señor Examinador ha objetado la novedad de la solicitud basándose en las enseñanzas del documento (D1) → WO 0197786.

En este sentido, el señor Examinador argumenta que el compuesto reivindicado en la solicitud de patente en cuestión había sido divulgado previamente en el documento D1, razón por la cual carece de novedad.

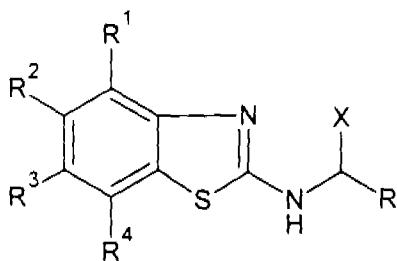
Así mismo, de acuerdo con el señor Examinador, el proceso de síntesis revelado en la reivindicación 7 también había sido divulgado previamente en el documento D1 (específicamente mediante un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I-A a través de la reacción de un compuesto de fórmula II con uno de fórmula VI), razón por la cual dicha reivindicación 7 tampoco cumple con el requisito de novedad exigido por el artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de demostrar el inequívoco carácter novedoso de la solicitud en cuestión frente al documento D1, a continuación me permito presentar un análisis comparativo entre las enseñanzas de dicha anterioridad y la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión:

5.1 Consideraciones técnicas respecto al documento WO 0197786 (D1)

En términos generales, el documento D1 enseña compuestos que presentan la siguiente estructura química general:

105
106



donde los posibles significados de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y R se encuentran debidamente definidos en las páginas 1 a 3 de dicha anterioridad.

De acuerdo con los autores del documento D1, los compuestos previamente mencionados son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

Ahora bien, con base en lo anterior atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

Tal y como lo plantea el señor Examinador en su Concepto Técnico, el compuesto revelado en la invención en cuestión puede extraerse de las enseñanzas del documento D1. Sin embargo, para llegar a la fórmula química específica revelada por el solicitante es necesario realizar una selección en doce (12) listas de sustituyentes que corresponden a las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , n, m, o, X y R que conforman la estructura química general enseñada en dicha anterioridad, tal como se muestra a continuación:

DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE EN CUESTIÓN
R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi, cicloalquiloxi, halógeno, hidroxilo ó trifluorometiloxi	Corresponde a un grupo $-O-CH_3$
R^2 y R^3 son seleccionados independientemente uno del otro entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alquiloxi inferior	Cada uno corresponde a un átomo de hidrógeno
R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, halógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -halógeno-alquilo inferior, $-CH(OH)$ -halógeno-alquilo inferior, $-C(O)O-$	Corresponde a un grupo morfonilo

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE EN CUESTIÓN
alquilo inferior, -NHC(O)-alquilo inferior, - (CH₂)_n-OH, o es fenilo, el cual está opcionalmente enlazado al grupo benzo por medio del conector -(O)_m-(CH₂)_n- y está opcionalmente sustituido por N(R⁵)(R⁶), halógeno, alcoxi o nitro, o es 2,3-dihidro-1H-indolil, azepan-1-il, [1,4]oxazepan-4-il, o es un heterociclo aromático o no aromático de cinco o seis miembros, el cual puede estar unido al grupo benzo por medio del conector -(O)_m-(CH₂)_n ó - N=C(CH₃)- y está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R⁷, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno y alquilo inferior R⁷ es alquilo inferior, alcoxi inferior, -C(O)- alquilo inferior, -C(O)O-bencilo, -C(O)O-alquilo inferior, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, piridinil, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o es -CH₂N(R⁵)- C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(fenilo)₃, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior n es 0, 1, 2, 3 o 4 m es 0 o 1 o es 0, 1, 2, 3 o 4	
R es: a) fenilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, -C(O)H, -C(O)OH o por los siguientes grupos: -(CH₂)_n-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_o-alcoxi inferior, -(CH₂)_nO-halógeno-alquilo inferior, -(CH₂)_nO-(CH₂)_{n+1}-O-alquilo inferior, -S(O)₂-N(R⁵)-(CH₂)_{n+1}-O-alquilo inferior, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-alcoxi inferior, -(CH₂)_nN[(CH₂)_o-alquilo inferior]₂, -(CH₂)_nN(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_nN[S(O)₂CH₃], -(CH₂)_nN[(R⁵)] [S(O)₂CH₃], -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_oNR⁵R⁶, -(CH₂)_nN(R⁵)-alqueno inferior, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-cicloalquilo. -(CH₂)_nN(R⁵)-C(O)O-alquilo inferior -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-alquilo inferior, -S(O)₂-N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_nN(R⁵)-S(O)₂CH₃, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-fenilo, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-OH, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CH(OH)-CF₃, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CF₃, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂, -N(R⁵)-C(O)-morfolin, -N(R⁵)-C(O)-N(R⁵)-fenil, sustituido por alcoxi, -S(O)₂-morfolin	Corresponde a un grupo 4-hidroxi-4- metil-piperidin

DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE EN CUESTIÓN
o es fenilo, el cual es opcionalmente sustituido por: - $(CR^5R^6)_n$-heterociclo aromático o no aromático de cinco a siete miembros, y en donde el heterociclo puede sustituirse adicionalmente por hidroxilo, $-N(R^5)(R^6)$, alcoxi inferior o alquilo inferior, o por, - $(CH_2)_nN(R^5)(CH_2)_o$-heterociclo aromático o no aromático de cinco o seis miembros, y en donde el heterociclo puede sustituirse adicionalmente por hidroxilo, $-N(R^5)(R^6)$ o alquilo inferior, ó b) $-(CH_2)_n$-heterociclo aromático o no aromático de cinco o seis miembros, con la excepción del grupo piperazinilo en caso si $n=0$, donde tales anillos pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo conformado por 2-oxo-pirrolidin, piperidinil, fenil, $-(CH_2)_nOH$, halógeno, CF_3, $=O$, alquilo inferior, cicloalquilo, $-(CH_2)_nO$-alquilo inferior, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, $C(O)O$-alquilo inferior, $-CH_2O-S(O)_2CH_3$, $-C(O)$-alquilo inferior, $-C(O)-(CH_2)_n$-alcoxi inferior, $-(CH_2)_nN(R^6)C_6H_4F$, $-CH_2-N(R^6)C(O)O$-alquilo inferior, $-N(R^6)-C(O)-N(R^5)-CH_2)_n$-O-alquilo inferior, ó por tetrahidrofurano, sustituido por 4-Cl-fenilo o por piperazin-1-il, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-1-oxo, pirrolidin-1-il o por piperidin-1-il, o es benzopiperidin-1-il o benzotien-2-il, o c) $-(CH_2)_{n+1}$-fenilo, $-N(R^5)(CH_2)_n$-fenil, opcionalmente sustituido por alcoxi inferior, $-O(CH_2)_n$-fenil, o $-N(R^5)C(O)$-fenil, o d) $-N(R^5)(CH_2)_n$- heterociclo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-heterociclo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros, o e) $-(CH_2)_n-N(R^5)(R^6)$, alquilo inferior, $-O-(CH_2)_n$-alcoxi inferior, $-(CH_2)_n$-alcoxi inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, $-N(R^5)(CH_2)_nO$-alquilo inferior, $-N(R^5)(CH_2)_nOH$, $-N(R^5)(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$, $-C(O)O$-alquilo inferior, $-(CH_2)_nOH$, $-(HC=CH)_nC(O)O$-alquilo inferior, octahidroquinolina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolina, 2,2-benzo-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano o 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano;	
X es O, S o dos átomos de hidrógeno	Corresponde a un átomo de oxígeno

Tabla 1. Análisis comparativo entre el compuesto revelado en la presente invención y los posibles significados de las variables empleadas en la fórmula Markush divulgada en el documento D1.

- A pesar de lo anterior, el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que la materia solicitada (el compuesto y los medicamentos que lo contienen) no cumple con el requisito de novedad.

A éste respecto, me permito destacar ante ese Despacho que como parte de la guía ofrecida por el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, -en lo relacionado con el análisis de la novedad de una solicitud en áreas específicas de la tecnología y en particular en el área de la química-, es absolutamente claro lo siguiente:

*"Si una fórmula tiene sustituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando sólo hay una lista de alternativas para un sustituyente carece de novedad. Es decir, se considera que una fórmula general con variación en un solo sustituyente y en el que todas las alternativas para este sustituyente estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad."*¹ (El subrayado es mío).

Asimismo, en dicho Manual se establece que:

*"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general".*¹

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que el compuesto específico reivindicado en la solicitud de patente en cuestión es novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, toda vez que dicho compuesto de ninguna manera es nombrado en tal anterioridad y para llegar a su estructura química a partir de las enseñanzas de D1 es necesario realizar una selección en más de una lista de sustituyentes.

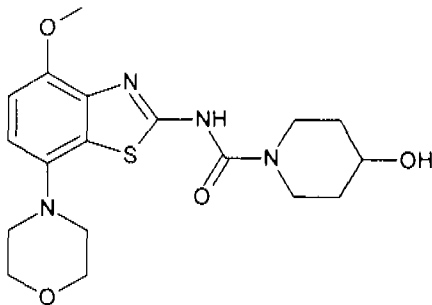
- Ahora bien, aparte de lo anteriormente expuesto considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que el compuesto (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (nombre químico del compuesto revelado en la solicitud de patente en cuestión) se caracteriza sorprendentemente por presentar una mayor biodisponibilidad, un mayor tiempo de

¹ SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina; Lima, Perú; 2004; página 71.

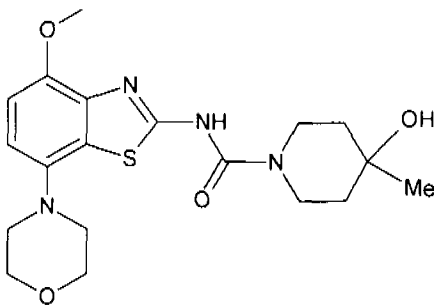
107
108

vida media en plasma y una mayor selectividad por el receptor A_{2a} de la adenosina que el compuesto revelado en el ejemplo 362 del documento D1, el cual, de acuerdo con el Reporte de Examen Preliminar Internacional realizado a la solicitud en cuestión, corresponde al compuesto estructuralmente más cercano que es divulgado en dicha anterioridad.

De manera específica me permito señalar que los datos de inhibición de la hipolocomoción inducida por APEC, biodisponibilidad, aclaramiento y afinidad por los receptores de la adenosina para el compuesto revelado en la presente invención y aquel compuesto divulgado en el ejemplo 362 de D1, esto es, para los compuestos:



Estructura del compuesto divulgado en el ejemplo 362 del documento D1



Estructura del compuesto revelado en la presente solicitud

Son los siguientes: (donde los aspectos experimentales básicos en relación con los valores para el compuesto revelado en la solicitud en cuestión se encuentran definidos en las páginas 14 a 18 de la descripción)

	Parámetro	Compuesto del ejemplo 362 de D1	Compuesto revelado en la presente invención
Inhibición de la hipolocomoción inducida por APEC	ED ₅₀	2.1 mg/kg	0.8 mg/kg
	ED ₉₀	5.8 mg/kg	3.3 mg/kg
Parámetros farmacocinéticos (in vivo)	Biodisponibilidad (ratas)	32%	77%
	Aclaramiento (ratas)	21 ml/min/kg	11 ml/min/kg
Afinidad por el receptor A _{2a} de la adenosina	h A _{2a} / h A ₁	8.3/6.2 (selectividad 125)	8.4/6.0 (selectividad 241)
	r A _{2a} / r A ₁	7.6/6.5 (selectividad 11)	7.7/6.3 (selectividad 25)
	h A _{2a} / h A ₃	8.3/6.2 (selectividad 106)	8.4/5.8 (selectividad 339)
	h A _{2a} / h A _{2b}	8.3/6.2 (selectividad 105)	8.4/6.3 (selectividad 103)

Tabla 2. Valores experimentales para el compuesto revelado en la presente invención y el compuesto enseñado en el ejemplo 362 de D1.

De lo anterior, es claro que el compuesto revelado en la solicitud de patente en cuestión se caracteriza sorprendentemente por presentar una mayor biodisponibilidad, un mayor tiempo de vida media en plasma y una mayor selectividad por el receptor A_{2a} de la adenosina que el compuesto revelado en el ejemplo 362 del documento D1.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el compuesto (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico (compuesto revelado en la solicitud en cuestión) presenta valores fisicoquímicos cercanos a aquellos mostrados por el compuesto 362 del documento D1 (ó incluso valores peores como es el caso de su solubilidad), tal como se muestra a continuación:

Parámetro	Compuesto del ejemplo 362 de D1	Compuesto revelado en la presente invención
logD (pH 7.4)	2.0	1.9
Solubilidad en buffer acuoso (pH 6.5)	100 mg/l ✓	16 mg/l ✓
Partición (pH 6.5) Técnica pampa	3.0×10^{-6} cm/s	3.7×10^{-6} cm/s

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del compuesto revelado en la presente invención y el compuesto enseñado en el ejemplo 362 de D1.

Es absolutamente claro que la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión no habría esperado la obtención de un aumento en la actividad biológica in vivo de dicho novedoso compuesto debido a que es evidente que la introducción de un grupo metilo en la estructura química da lugar a la obtención de un compuesto con parámetros fisicoquímicos comparables o incluso peores que aquellos mostrados por el compuesto enseñado en el arte previo.

✓ En otras palabras, considero de gran importancia destacar que la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir de manera alguna que la introducción de un grupo metilo en la estructura del compuesto enseñado en el ejemplo 362 de D1 permitiera obtener un novedoso compuesto caracterizado por presentar una mejor biodisponibilidad, un mejor tiempo de vida media en plasma y una mayor selectividad por el receptor A_{2a} de la adenosina.

• Por último, considero de gran importancia señalar que de acuerdo con lo establecido en el Manual Andino de Patentes:

"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e

108
109

*inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto."*²

Por lo tanto, en vista de que el compuesto revelado en la presente invención es novedoso e inventivo con respecto a las enseñanzas del documento D1, es claro que el proceso para sintetizar dicho compuesto que es revelado en la nueva reivindicación 3 de la solicitud también resulta ser novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del arte previo.

Finalmente, de conformidad con los argumentos expuestos previamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en los artículos 16 y 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Adicionalmente, considero de gran importancia resaltar que el documento WO 0197786 (D1) fue citado en el Reporte del Examen Preliminar Internacional realizado a la invención en cuestión (anexo ii); sin embargo, dicho examen de patentabilidad concluyó que el documento D1 únicamente hace parte del estado general del arte en cuestión, pero no resulta relevante a la hora de analizar la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial de la presente solicitud.

7. **CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA**

Finalmente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada por la Oficina Europea de Patentes (EPO), y como consecuencia de ello, la patente correspondiente ha sido concedida bajo el código EP 1 753 760 B1 (Anexo iii). Este hecho ilustra claramente que la materia revelada en la presente invención fue catalogada por los Examinadores técnicos de la EPO como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable.

Ante todo, con el anterior comentario de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

² SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina; Lima, Perú; 2004; página 80.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar que si bien es cierto que existen claras diferencias en la normatividad vigente en materia de propiedad intelectual entre la Unión Europea y la Comunidad Andina de Naciones, tales diferencias no incluyen de ninguna manera los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, cuyo cumplimiento es *conditio sine qua non* a nivel mundial.

8. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con lo mencionado en el presente memorial, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión, tal como ha sido modificado, es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Así mismo, es claro que el compuesto (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxí-4-metil-piperidin-1-carboxílico que es revelado en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento WO 0197786 (D1), cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

En efecto, se ha demostrado que la persona medianamente versada en la materia que se base en las enseñanzas del documento D1 de ninguna manera habría podido predecir que el novedoso compuesto revelado en la solicitud de patente en cuestión presente una mejor biodisponibilidad, un mejor tiempo de vida media en plasma y una mayor selectividad por el receptor A_{2a} de la adenosina, con respecto al compuesto estructuralmente más cercano divulgado en el arte previo.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el nivel inventivo de la invención en cuestión, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

i) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud (compuesto por 3 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial;

ii) Copia del Reporte de Examen Preliminar Internacional realizado a la solicitud de patente en cuestión; y

iii) Copia de la patente europea EP 1 753 760 B1.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Alicia Lloreda Ricaurte.
39690713
53215

11 MAYO 2010

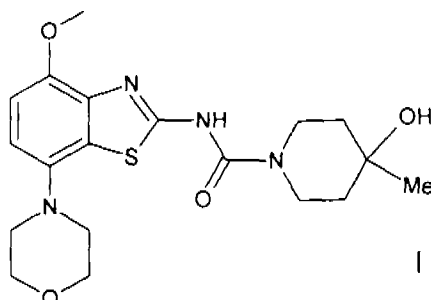

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

110
111

Reivindicaciones

1. El compuesto de fórmula

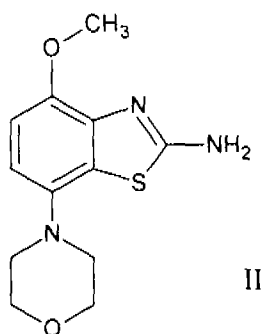


que es (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico, y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del mismo.

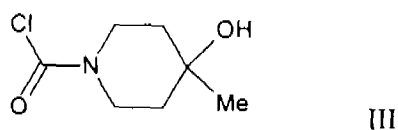
2. Un medicamento que contiene el compuesto reivindicado en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

a) reacción del compuesto de fórmula

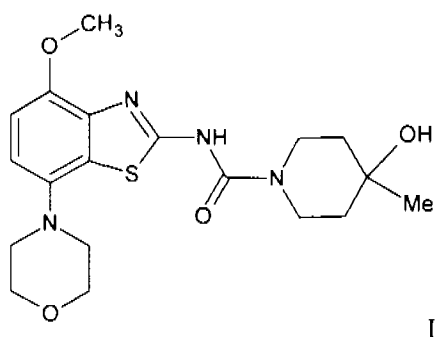


con el compuesto de fórmula



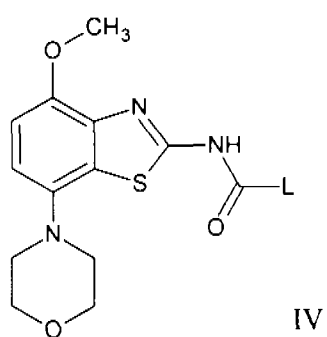
111
112

para dar un compuesto de fórmula

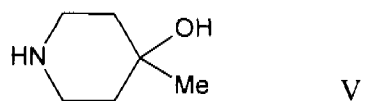


ó

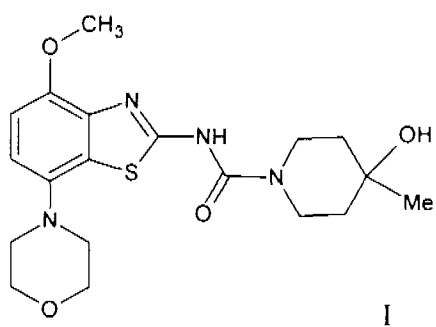
b) reacción de un compuesto de fórmula



con el compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



PATENT COOPERATION TREATY

R

18. April 2006

CLP

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

POPPE, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)	13.04.2006
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference Case 22560	IMPORTANT NOTIFICATION
---	-------------------------------

International application No. PCT/EP2005/005329	International filing date (day/month/year) 17.05.2005	Priority date (day/month/year) 24.05.2004
--	--	--

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Ambrosia, J.R. Tel. +49 89 2399-8012
---	--

114
115

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22560	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2005/005329	International filing date (day/month/year) 17.05.2005	Priority date (day/month/year) 24.05.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D417/12 A61K31/454 A61P25/28 A61P25/36			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 15.11.2005		Date of completion of this report 13.04.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2399-6931 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005329

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ 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."

476
117

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005329

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005329

118

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

**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

Non-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.

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

International application No.

PCT/EP2005/005329

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-piperidiny1 moiety and from the compounds of **D3** through the morpholiny1 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

121
121

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

International application No.

PCT/EP2005/005329

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.

122
122

(19)



(11)

EP 1 753 760 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
02.01.2008 Bulletin 2008/01

(51) Int Cl.:
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)

(21) Application number: 05741185.2

(86) International application number:
PCT/EP2005/005329

(22) Date of filing: 17.05.2005

(87) International publication number:
WO 2005/116026 (08.12.2005 Gazette 2005/49)

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

4-HYDROXY-4-METHYLPIPERIDIN-1-CARBONSÄURE-(4-METHOXY-7-MORPHOLIN-4-YLBENZOTHAZOL-2-YL)-AMID

ACIDE 4-HYDROXY-4-METHYL-PIPERIDINE-1-CARBOXYLIQUE (4-METHOXY-7-MORPHOLIN-4-YL-BENZOTHAZOL-2-YL)-AMIDE

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
HR LV YU

• RIEMER, Claus
79102 Freiburg (DE)
• STEWARD, Lucinda
CH-4059 Basel (CH)

(30) Priority: 24.05.2004 EP 04102262

(74) Representative: Poppe, Regina
F.Hoffmann-La Roche AG
Patent Department
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel (CH)

(43) Date of publication of application:
21.02.2007 Bulletin 2007/08

(73) Proprietor: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel (CH)

(56) References cited:
WO-A-01/97786 WO-A-03/049741
WO-A-03/053946

(72) Inventors:
• FLOHR, Alexander
CH-4153 Reinach (CH)
• MOREAU, Jean-Luc
F-68460 Lutterbach (FR)
• POLI, Sonia, Maria
CH-1213 Onex-Geneve (CH)

Remarks:

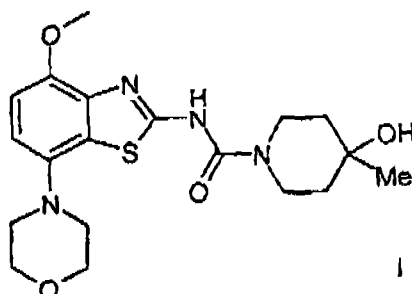
The file contains technical information submitted after
the application was filed and not included in this
specification

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 753 760 B1

Description

[0001] The present invention relates to 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide, which is a compound of formula



and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

[0002] Surprisingly, it has been found that the compound of formula I is a high affinity, highly selective adenosine A_{2A} receptor antagonist with potent and long-acting in vivo oral antagonism of adenosine A_{2A} receptor agonist-induced behavior.

[0003] This compound is generically encompassed by WO 01/097786.

[0004] Adenosine modulates a wide range of physiological functions by interacting with specific cell surface receptors. The potential of adenosine receptors as drug targets was first reviewed in 1982. Adenosine is related both structurally and metabolically to the bioactive nucleotides adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP); to the biochemical methylating agent S-adenosyl-L-methione (SAM); and structurally to the coenzymes NAD, FAD and coenzyme A; and to RNA. Together adenosine and these related compounds are important in the regulation of many aspects of cellular metabolism and in the modulation of different central nervous system activities.

[0005] The adenosine receptors have been classified as A_1 , A_{2A} , A_{2B} and A_3 receptors, belonging to the family of G protein-coupled receptors. Activation of adenosine receptors by adenosine initiates signal transduction mechanisms. These mechanisms are dependent on the receptor associated G protein. Each of the adenosine receptor subtypes has been Pop/09.02.2005 classically characterized by the adenylyl cyclase effector system, which utilises cAMP as a second messenger. The A_1 and A_3 receptors, coupled with G_i proteins inhibit adenylyl cyclase, leading to a decrease in cellular cAMP levels, while A_{2A} and A_{2B} receptors couple to G_s proteins and activate adenylyl cyclase, leading to an increase in cellular cAMP levels. It is known that the A_1 receptor system activates phospholipase C and modulates both potassium and calcium ion channels. The A_3 subtype, in addition to its association with adenylyl cyclase, also stimulates phospholipase C and activates calcium ion channels.

[0006] The A_1 receptor (326-328 amino acids) was cloned from various species (canine, human, rat, dog, chick, bovine, guinea-pig) with 90-95 % sequence identity among the mammalian species. The A_{2A} receptor (409-412 amino acids) was cloned from canine, rat, human, guinea pig and mouse. The A_{2B} receptor (332 amino acids) was cloned from human and mouse and shows 45 % homology with the human A_1 and A_{2A} receptors. The A_3 receptor (317-320 amino acids) was cloned from human, rat, dog, rabbit and sheep.

[0007] The A_1 and A_{2A} receptor subtypes are proposed to play complementary roles in adenosine's regulation of the energy supply. Adenosine, which is a metabolic product of ATP, diffuses from the cell and acts locally to activate adenosine receptors to decrease the oxygen demand (A_1) or increase the oxygen supply (A_{2A}) and so reinstate the balance of energy supply: demand within the tissue. The actions of both subtypes is to increase the amount of available oxygen to tissue and to protect cells against damage caused by a short term imbalance of oxygen. One of the important functions of endogenous adenosine is preventing damage during traumas such as hypoxia, ischemia, hypotension and seizure activity.

[0008] Furthermore, it is known that the binding of the adenosine receptor agonist to mast cells expressing the rat A_3 receptor resulted in increased inositol triphosphate and intracellular calcium concentrations, which potentiated antigen induced secretion of inflammatory mediators. Therefore, the A_3 receptor plays a role in mediating asthmatic attacks and other allergic responses.

[0009] Adenosine is a neurotransmitter able to modulate many aspects of physiological brain function. Endogenous adenosine, a central link between energy metabolism and neuronal activity, varies according to behavioural state and (patho)physiological conditions. Under conditions of increased demand and decreased availability of energy (such as hypoxia, hypoglycemia, and/or excessive neuronal activity), adenosine provides a powerful protective feedback mech-

anism. Interacting with adenosine receptors represents a promising target for therapeutic intervention in a number of neurological and psychiatric diseases such as epilepsy, sleep, movement disorders (Parkinson or Huntington's disease), Alzheimer's disease, depression, schizophrenia, or addiction. An increase in neurotransmitter release follows traumas such as hypoxia, ischemia and seizures. These neurotransmitters are ultimately responsible for neural degeneration and neural death, which causes brain damage or death of the individual. The adenosine A₁ agonists mimic the central inhibitory effects of adenosine and may therefore be useful as neuroprotective agents. Adenosine has been proposed as an endogenous anticonvulsant agent, inhibiting glutamate release from excitatory neurons and inhibiting neuronal firing. Adenosine agonists therefore may be used as antiepileptic agents. Furthermore, adenosine antagonists have proven to be effective as cognition enhancers. Selective A_{2A} antagonists have therapeutic potential in the treatment of various forms of dementia, for example in Alzheimer's disease, and of neurodegenerative disorders, e.g. stroke. Adenosine A_{2A} receptor antagonists modulate the activity of striatal GABAergic neurons and regulate smooth and well-coordinated movements, thus offering a potential therapy for Parkinsonian symptoms. Adenosine is also implicated in a number of physiological processes involved in sedation, hypnosis, schizophrenia, anxiety, pain, respiration, depression, and drug addiction (amphetamine, cocaine, opioids, ethanol, nicotine, cannabinoids). Drugs acting at adenosine receptors therefore have therapeutic potential as sedatives, muscle relaxants, antipsychotics, anxiolytics, analgesics, respiratory stimulants, antidepressants, and to treat drug abuse. They may also be used in the treatment of ADHD (attention deficit hyper-activity disorder).

[0010] An important role for adenosine in the cardiovascular system is as a cardioprotective agent. Levels of endogenous adenosine increase in response to ischemia and hypoxia, and protect cardiac tissue during and after trauma (preconditioning). By acting at the A₁ receptor, adenosine A₁ agonists may protect against the injury caused by myocardial ischemia and reperfusion. The modulating influence of A_{2A} receptors on adrenergic function may have implications for a variety of disorders such as coronary artery disease and heart failure. A_{2A} antagonists may be of therapeutic benefit in situations in which an enhanced anti-adrenergic response is desirable, such as during acute myocardial ischemia. Selective antagonists at A_{2A} receptors may also enhance the effectiveness of adenosine in terminating supraventricular arrhythmias.

[0011] Adenosine modulates many aspects of renal function, including renin release, glomerular filtration rate and renal blood flow. Compounds which antagonize the renal effects of adenosine have potential as renal protective agents. Furthermore, adenosine A₃ and/or A_{2B} antagonists may be useful in the treatment of asthma and other allergic responses or and in the treatment of diabetes mellitus and obesity.

[0012] Numerous documents describe the current knowledge on adenosine receptors, for example the following publications:

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

[0013] Objects of the present invention is the compound of formula I per se, the use of this compound and their pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the treatment of diseases, related to the adenosine A_{2A} receptor, its manufacture, medicaments based on the compound in accordance with the invention and its production as well as the use of the compound of formula I in the control or prevention of illnesses based on the modulation of the adenosine system, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression, drug addiction, such as amphetamine, cocaine, opioids, ethanol, nicotine, cannabinoids, or against asthma, allergic responses, hypoxia, ischaemia, seizure and substance abuse. Furthermore, compounds of the present invention may be useful as sedatives, muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardioprotective agents for disorders such as coronary artery disease and heart failure. The most preferred indications in accordance with the present invention are those which are based on the A_{2A} receptor antagonistic activity and which include disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of Alzheimer's disease, depressive disorders, drug addiction, neuroprotection and Parkinson's disease as well as ADHD.

[0014] As used herein, the term "lower alkyl" denotes a saturated straight- or branched-chain alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl and the like.

123
123

EP 1 753 760 B1

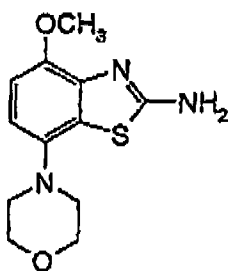
Preferred lower alkyl groups are groups with 1- 4 carbon atoms.

[0015] The term "halogen" denotes chlorine, iodine, fluorine and bromine.

[0016] The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

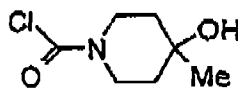
[0017] The present compound of formula I and its pharmaceutically acceptable salts can be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below, which process comprises

a) reacting the compound of formula



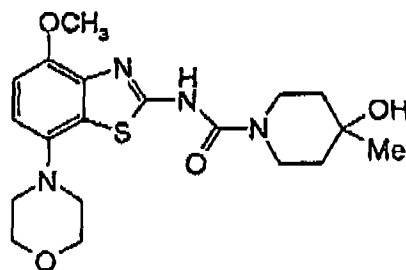
II

with the compound of formula



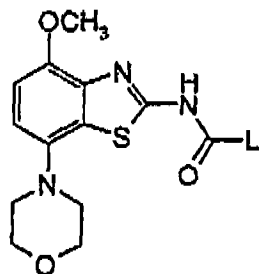
III

to a compound of formula



I

b) reacting a compound of formula

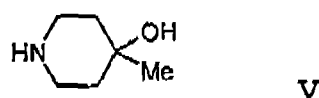


IV

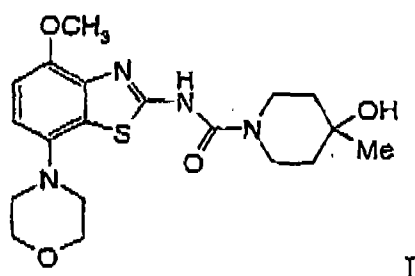
126
126

EP 1 753 760 B1

with the compound of formula



10 to a compound of formula



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

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

[0018] The compounds of formula I may be prepared in accordance with process variants a) and b).

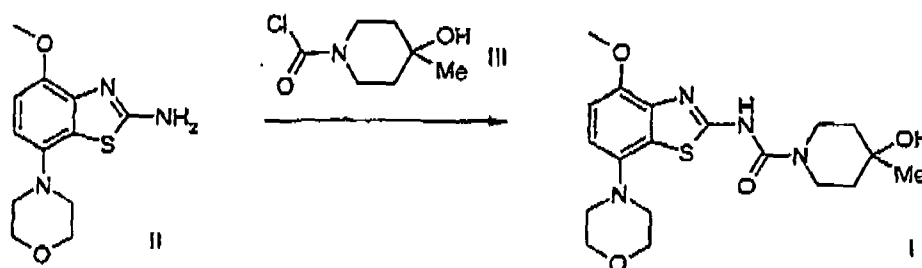
[0019] Furthermore, in examples 1 - 7 and in the following schemes 1, 2 and 3 the preparation of compound of formula I is described in more detail.

30 [0020] The starting materials are known compounds or may be prepared according to methods known in the art.

Preparation of compounds of formula I

35 [0021] One method of preparation of the compound of formula (I) in accordance with the following scheme 1 is as follows: To a solution of the intermediate 7-(morpholin-4-yl)-4-methoxy-benzothiazol-2-ylamine (II), which may be prepared according to scheme 3, in dichloromethane is subsequently added a base, e.g. pyridine or diisopropyl-ethylamine and the compound of formula (III), and the resulting solution is stirred for about 45 min at ambient temperature. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate is added, the organic phase is separated and dried.

Scheme 1



55 [0022] Another method of preparation of the compound of formula (I) is as follows: To a solution of the compound of formula (IV), which can be prepared according to methods well known to the art and which is described in WO01/97786, in an inert solvent, e.g. dichloromethane, is subsequently added a base, e.g. pyridine or diisopropyl-ethylamine and a compound of formula (V), and the resulting solution is stirred for about 45 min at 45 °C. After cooling to ambient tem-

EP 1 753 760 B1

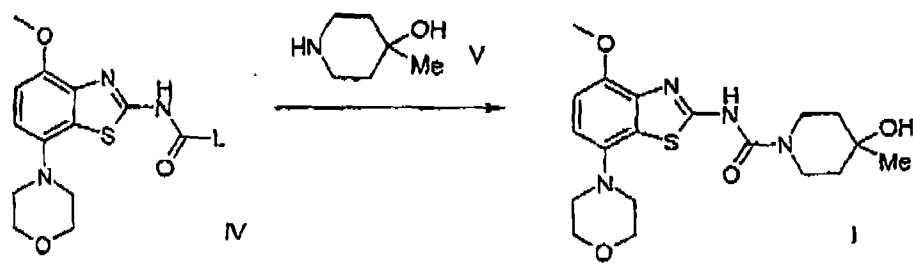
perature, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate is added, the organic phase is separated and dried.

Scheme 2

5

10

15



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

20

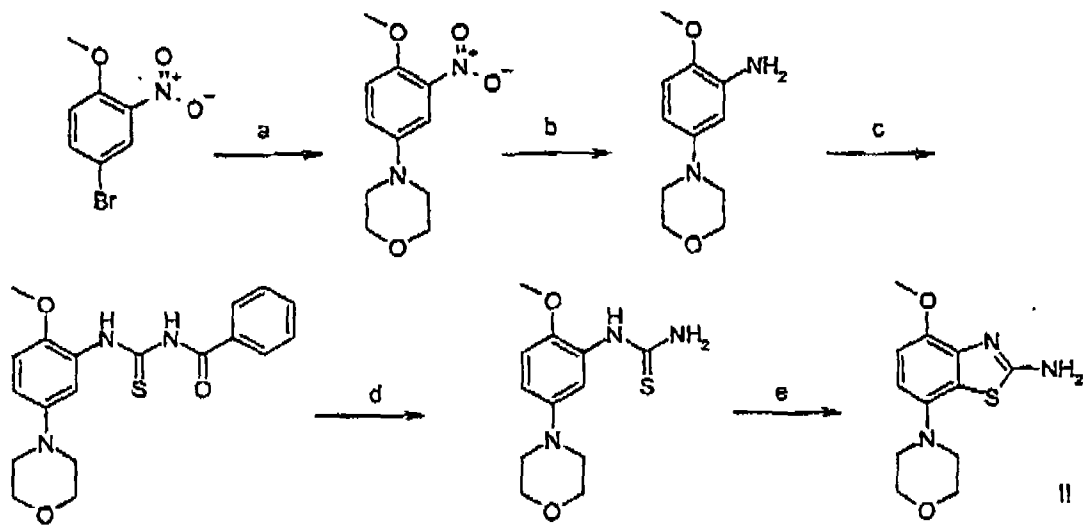
Scheme 3

25

30

35

40



45

- a is morpholine, Pd(Ac)₂, 2-biphenyl-dicyclohexyl phosphine, K₃PO₄, DME;
- b is H₂, Pd on carbon, methanol;
- c is benzoyl isothiocyanate, acetone;
- d is methanolic sodium methanolate;
- e is bromine in trichloromethane.

Isolation and purification of the compounds

50

[0023] Isolation and purification of the compound and intermediates described herein can be effected, if desired, by any suitable separation or purification procedure such as, for example, filtration, extraction, crystallization, column chromatography, thin-layer chromatography, thick-layer chromatography, preparative low or high-pressure liquid chromatography or a combination of these procedures. Specific illustrations of suitable separation and isolation procedures can be obtained by reference to the preparations and examples herein below. However, other equivalent separation or isolation procedures could of course also be used.

55

Salts of compounds of formula I

[0024] The conversion to a corresponding acid addition salt is accomplished by treatment with at least a stoichiometric

EP 1 753 760 B1

amount of an appropriate acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid and the like. Typically, the free base is dissolved in an inert organic solvent such as diethyl ether, ethyl acetate, chloroform, ethanol or methanol and the like, and the acid added in a similar solvent. The temperature is maintained between 0 °C and 50 °C. The resulting salt precipitates spontaneously or may be brought out of solution with a less polar solvent.

[0025] The acid addition salts of the basic compounds of Formula I may be converted to the corresponding free bases by treatment with at least a stoichiometric equivalent of a suitable base such as sodium or potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium bicarbonate, ammonia, and the like.

[0026] The compound of formula I and its pharmaceutically usable addition salts possess valuable pharmacological properties. Specifically, it has been found that the compound of the present invention is an adenosine receptor ligand and possesses a high affinity towards the adenosine A_{2A} receptor.

[0027] The compounds were investigated in accordance with the tests given hereinafter.

Test description

[0028] The affinity of 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide for the A_{2A} receptor was evaluated at human A_{2A} receptors recombinantly expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells using the semliki forest virus expression system. Cells were harvested, washed twice by centrifugation, homogenized and again washed by centrifugation. The final washed membrane pellet was suspended in a Tris (50 mM) buffer containing 120 mM NaCl, 5 mM CaCl₂ and 10 mM MgCl₂ (pH 7.4) (buffer A). The ³H SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM) binding assay was carried out in 96-well-plates in the presence of approximately 2.5 µg of membrane protein, 0.5 mg of Ysi-poly-1-lysine SPA beads and 0.1 U adenosine deaminase in a final volume of 200 µl of buffer. Non-specific binding was defined using xanthine amine congener (XAC; 2 µM). Compounds were tested at 10 concentrations from 10 µM - 0.3 nM. All assays were conducted in duplicate and repeated at least two times. Assay plates were incubated for 1 hour at room temperature before centrifugation and then bound ligand determined using a Packard Topcount scintillation counter. IC₅₀ values were calculated using a non-linear curve fitting program and Ki values calculated using the Cheng-Prussoff equation.

Test results

[0029] 4-Hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide was found to be a high affinity, potent and selective antagonist at recombinant human adenosine A_{2A} receptors. It has an affinity (pKi) of 8.3 for the human A_{2A} receptor with over 2 orders of magnitude of selectivity for the A_{2A} receptor compared to A₁, A_{2B} and A₃ receptors. Further studies assessed the selectivity of 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide versus a variety of neurotransmitter transporters, ion channels, and enzyme targets. 4-Hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide exhibited more than 1000-fold selectivity for the A_{2A} receptor over the targets tested.

[0030] The activity in vitro was evaluated by studying the ability of the compound to antagonize the NECA-stimulated (a non-specific adenosine receptor agonist) Ca²⁺ flux in CHO cells expressing human A_{2A} receptors coupled to the G protein Gα16. 4-Hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide inhibited A_{2A}-mediated responses with a pIC₅₀ of 8.83 (Hill slope 0.6). 4-Hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide antagonized the NECA-stimulated Ca²⁺ flux in CHO cells expressing human A₁ receptors coupled to the G protein Gα16 with a pIC₅₀ of 5.22 (Hill slope 0.7). Thus, in this functional assay, 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide exhibited >4000 fold selectivity for the human A_{2A} receptor over the human A₁ receptor.

[0031] In vivo 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide was found to be a potent, long-acting, orally-active antagonist. It antagonizes hypolocomotion induced in rats with subcutaneous injections of 0.01 mg/kg of APEC, an adenosine A_{2A} receptor agonist. The dose for this compound calculated to inhibit 50 % of the APEC-induced hypolocomotion following oral administration was 0.5 mg/kg. A plasma concentration of 290 ng/ml is required to completely antagonize this APEC-induced hypolocomotion. This antagonism persisted for a number of hours and had a functional half-life of about 8 hours in this model.

[0032] The pharmacokinetic parameters have been evaluated in both rats and dogs. In rats, after intravenous dosing, the compound has a half-life of 4 hours, a clearance of 11 ml/min/kg, a volume of distribution of 1.41/kg; the oral bioavailability after administration of 5 mg/kg to rats is 77 %. In dogs, after intravenous dosing, the molecule has a half-life of 2.2 hours, a clearance of 8 ml/min/kg, a volume of distribution of 1.21/kg; the oral bioavailability at 5 mg/kg is 88 %.

[0033] In conclusion, 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-

yl)-amide was found to be a high affinity, highly selective adenosine A_{2A} receptor antagonist with potent and long-acting in vivo oral antagonism of A_{2A} receptor agonist-induced behavior.

[0034] The compound of formula I and the pharmaceutically acceptable salts of the compound of formula I can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. The administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, parenterally, e.g. in the form of injection solutions.

[0035] The compounds of formula I can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic carriers for the production of pharmaceutical preparations. Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acids or its salts and the like can be used, for example, as such carriers for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatine capsules. Suitable carriers for soft gelatine capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Depending on the nature of the active substance no carriers are, however, usually required in the case of soft gelatine capsules. Suitable carriers for the production of solutions and syrups are, for example, water, polyols, glycerol, vegetable oil and the like. Suitable carriers for suppositories are, for example, natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols and the like.

[0036] The pharmaceutical preparations can, moreover, contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

[0037] Medicaments containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically inert carrier are also an object of the present invention, as is a process for their production, which comprises bringing one or more compounds of formula I and/or pharmaceutically acceptable acid addition salts and, if desired, one or more other therapeutically valuable substances into a galenical administration form together with one or more therapeutically inert carriers.

[0038] In accordance with the invention, the compound of formula I as well as its pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment or prevention of illnesses based on the adenosine A_{2A} receptor antagonistic activity, such as 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.

[0039] The most preferred indications in accordance with the present invention are those, which include disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of Parkinson's disease, ADHD, depressive disorders and drug addiction.

[0040] The dosage can vary within wide limits and will, of course, have to be adjusted to the individual requirements in each particular case. In the case of oral administration the dosage for adults can vary from about 0.01 mg to about 1000 mg per day of a compound of general formula I or of the corresponding amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof. The daily dosage may be administered as single dose or in divided doses and, in addition, the upper limit can also be exceeded when this is found to be indicated.

[0041] The following preparation and examples illustrate the invention but are not intended to limit its scope.

Example 1

4-Hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide (I)

[0042] To a solution of (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-carbamic acid phenyl ester (3.2 g, 8.3 mmol) and N-ethyl-diisopropyl-amine (4.4 ml, 25 mmol) in trichloromethane (50 ml) is added a solution of 4-hydroxy-4-methyl-piperidine in trichloromethane (3 ml) and tetrahydrofuran (3 ml) and the resulting mixture heated to reflux for 1 h. The reaction mixture is then cooled to ambient temperature and extracted with saturated aqueous sodium carbonate (15 ml) and water (2 x 5 ml). Final drying with magnesium sulphate and evaporation of the solvent and recrystallization from ethanol afforded the title compound as white crystals (78 % yield), mp 236 °C. MS: m/e = 407 (M+H⁺).

Example 2

(4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-carbamic acid phenyl ester (IV)

[0043] A suspension of 4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-ylamine (26.5 g, 100 mmol) in dichloromethane (56 ml) and pyridine (56 ml, 700 mmol) is added phenyl chloroformate (15.7 ml, 125 mmol) at 0-5 °C and the reaction mixture is warmed to ambient temperature. After 1 h, water (7.2 ml, 400 mmol) was added and the reaction mixture is

EP 1 753 760 B1

heated for 1 h to 45 °C. Then ethyl acetate (250 ml) and 2M HCL (125 ml) were added and the organic phase separated. After removal of the solvent and recrystallization from tert.butyl-methyl ether and finally from ethanol the title compound was obtained as white solid (80 % yield), mp 166-168 °C. MS: m/e= 388(M+H⁺).

Example 3

4-Methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl-amine (II)

[0044] (2-Methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-thiourea (5.0 g, 19 mmol) in chloroform (130 ml) are treated with bromine (960 µl) and the mixture refluxed for 18 hours. After removal of the volatile components in vacuo, the product is recrystallized from THF (2.8 g, 57 %). MS: m/e= 266 (M⁺).

Example 4

(2-Methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-thiourea

[0045] 1-Benzoyl-3-(2-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-thiourea (8.0 g, 21 mmol), suspended in methanol (260 ml), are treated with 6 ml sodium methanolate (5.4M in methanol) and the mixture stirred until a white precipitate forms. The mixture is concentrated in vacuo, the crystals are isolated by filtration and washed with methanol and hexane (5.0 g 88 %). MS: m/e= 268 (M⁺).

Example 5

1-Benzoyl-3-(2-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-thiourea

[0046] To a solution of 2-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenylamine (4.6 g, 22 mmol) in acetone (140 ml) is added a solution of benzoyl isothiocyanate (3.4 ml, 25 mmol) in acetone (80 ml) and the reaction mixture is stirred for further 30 min at ambient temperature. After removal of the volatile components in vacuo, the product is isolated by flash chromatography (silica, eluent ethyl acetate/n-hexane 1:4, then 1:2) as a yellow solid (8.0 g, 97 %). MS: m/e= 272 (M⁺).

Example 6

2-Methoxy-5-morpholin-4-yl-phenylamine

[0047] 4-(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-morpholine (6 g) is hydrogenated in dichloromethane (100 ml) and methanol (600 ml) using palladium on carbon (10 %, 600 mg) for 12 hours. The catalyst is removed by filtration and the solution evaporated in vacuo. Purification by flash chromatography (silica, eluent ethyl acetate/n-hexane 1:1) affords the product as off-white solid (4.6 g, 88 %). MS: m/e= 209 (M+H⁺).

Example 7

4-(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-morpholine

[0048] 4-Bromo-2-nitroanisole (8.5 g, 36 mmol), morpholine (3.8 ml, 44 mmol), potassium phosphate (11 g, 51 mmol), 2-biphenyl-dicyclohexyl phosphine (960 mg, 2.7 mmol) and palladium(II)acetate (411 mg, 1.8 mmol) are dissolved in dimethoxyethane (80 ml) and stirred at 80 °C for 96 hours. The mixture is then cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (50 ml) and filtrated through dicalite. Flash chromatography on silica (eluent dichloromethane/methanol 99:1) affords the product as red solid (6.0 g, 69 %). MS: m/e= 238 (M⁺).

Tablet Formulation (Wet Granulation)

Item	Ingredients	mg/tablet			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compound of formula I	5	25	100	500
2.	Lactose Anhydrous DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Microcrystalline Cellulose	30	30	30	150

EP 1 753 760 B1

(continued)

Item	Ingredients	mg/tablet			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
5	5. Magnesium Stearate	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Manufacturing Procedure

[0049]

- 1. Mix items 1, 2, 3 and 4 and granulate with purified water.
- 2. Dry the granules at 50°C.
- 3. Pass the granules through suitable milling equipment.
- 4. Add item 5 and mix for three minutes; compress on a suitable press.

Capsule Formulation

[0050]

Item	Ingredients	mg/capsule			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compound of formula I	5	25	100	500
2.	Hydrous Lactose	159	123	148	—
3.	Corn Starch	25	35	40	70
4.	Talc	10	15	10	25
5.	Magnesium Stearate	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

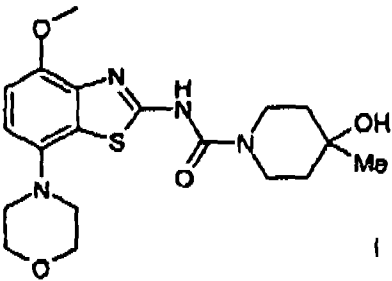
Manufacturing Procedure

[0051]

- 1. Mix items 1, 2 and 3 in a suitable mixer for 30 minutes.
- 2. Add items 4 and 5 and mix for 3 minutes.
- 3. Fill into a suitable capsule.

Claims

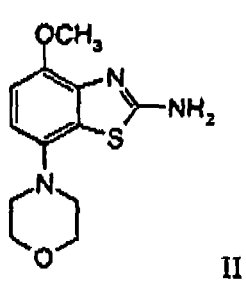
- 1. The compound of formula



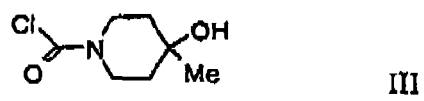
which is 4-hydroxy-4-methyl-piperidine-1-carboxylic acid (4-methoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)-amide, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

EP 1 753 760 B1

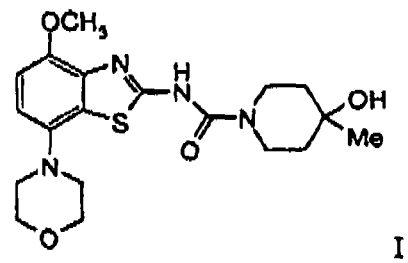
2. A medicament containing the compound as claimed in claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients.
3. A medicament according to claim 2 for the treatment or prevention of diseases related to adenosine receptors.
4. A medicament according to claim 3 for the treatment or prevention of diseases related 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 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.
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



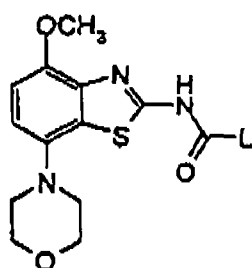
with the compound of formula



to a compound of formula

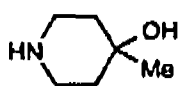


- or
- b) reacting a compound of formula



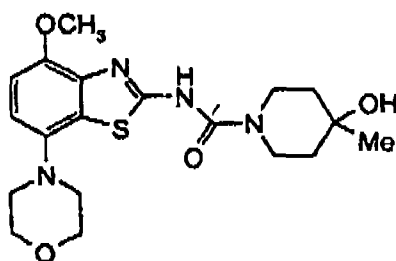
IV

with the compound of formula



V

to a compound of formula

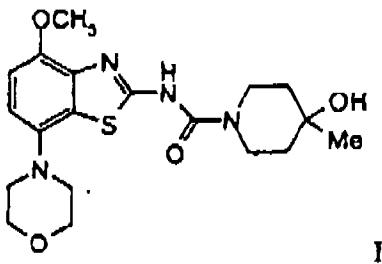


I

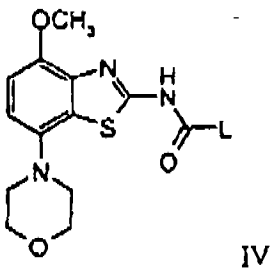
wherein L is a leaving group such as halogen, $-\text{O}$ -phenyl, $-\text{O}$ -nitro-phenyl or $-\text{O}$ -lower alkyl, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

8. 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 treatment of asthma, allergic responses, hypoxia, ischemia, seizure, substance abuse, or for use as muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anti-convulsants and cardioprotective agents.
9. The use of the compound according to claim 8 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of Parkinson's disease.
10. The use of the compound according to claim 8 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of ADHD (attention deficit hyper-activity disorder).
11. The use of the compound according to claim 8 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of depression.
12. The use of the compound according to claim 8 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of drug addiction to amphetamines, cocaine, opioids, ethanol, nicotine and cannabinoids.

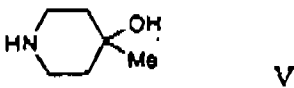
zu einer Verbindung der Formel



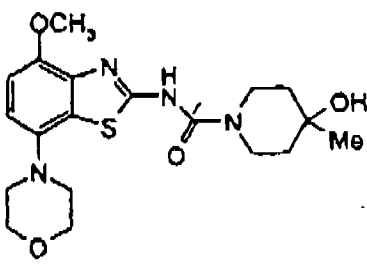
oder
b) das Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit der Verbindung der Formel



zu einer Verbindung der Formel



wobei L eine Austrittsgruppe, wie Halogen, -O-Phenyl, -O-Nitro-phenyl oder -O-Niederalkyl ist, und wenn gewünscht, das Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze umfaßt.

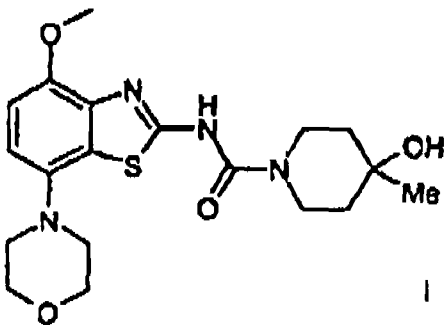
8. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten zur Behandlung oder Vorbeugung von Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Neuroprotektion, Schizophrenie, Angst, Schmerz, Atemnot, Depression, ADHD (Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung), Arzneimittelabhängigkeit von Amphetaminen, Kokain, Opioiden, Ethanol, Nikotin, Cannabinoiden, oder zur Behandlung von Asthma, allergischen Reaktionen, Hypoxie, Ischämie, Krampfanfall, Drogenmißbrauch oder zur Verwendung als Muskelrelaxanzien, Antipsychotika, Antiepileptika, Antikonvulsiva und Kardioprotektiva.

EP 1 753 760 B1

9. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 8 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten zur Behandlung von Parkinson-Krankheit.
10. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 8 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten zur Behandlung von ADHD (Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung).
11. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 8 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten zur Behandlung von Depression.
12. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 8 zur Herstellung von entsprechenden Medikamenten zur Behandlung von Arzneimittelabhängigkeit von Amphetaminen, Kokain, Opioiden, Ethanol, Nikotin, Cannabinoiden.

Revendications

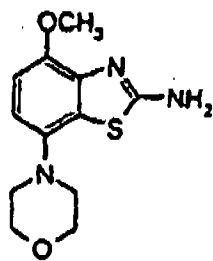
1. Composé de formule



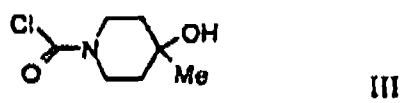
qui est le (4-méthoxy-7-morpholin-4-yl-benzothiazol-2-yl)amide de l'acide 4-hydroxy-4-méthyl-pipéridine-1-carboxylique, et ses sels d'addition d'acide acceptables sur le plan pharmaceutique.

2. Médicament contenant le composé selon la revendication 1 et des excipients acceptables sur le plan pharmaceutique.
3. Médicament selon la revendication 2 destiné au traitement ou à la prévention de maladies liées aux récepteurs de l'adénosine.
4. Médicament selon la revendication 3 destiné au traitement ou à la prévention de maladies liées au récepteur A_{2A} de l'adénosine.
5. Médicament selon la revendication 4 destiné au traitement ou à la prévention de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la chorée de Huntington, de la neuroprotection, de la schizophrénie, de l'anxiété, de la douleur, des déficits respiratoires, de la dépression, du TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité), de la toxicomanie aux amphétamines, à la cocaïne, aux opioïdes, à l'éthanol, à la nicotine, aux cannabinoïdes, ou destiné au traitement de l'asthme, de réponses allergiques, de l'hypoxie, de l'ischémie, d'une crise, de la pharmacodépendance, ou destiné à une utilisation en tant que myorelaxants, antipsychotiques, antiépileptiques, anticonvulsifs et agents cardioprotecteurs.
6. Médicament selon la revendication 5 destiné au traitement ou à la prévention de la maladie de Parkinson, du TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité), des troubles dépressifs et de la toxicomanie.
7. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que défini dans la revendication 1, lequel procédé comprend
 - a) faire réagir le composé de formule

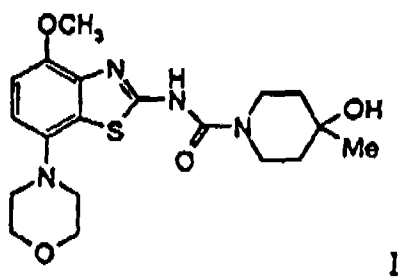
EP 1 753 760 B1



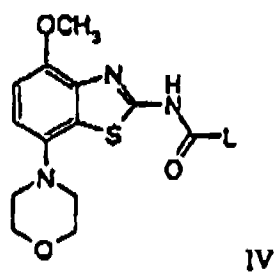
avec le composé de formule



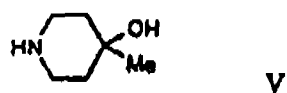
pour former un composé de formule



ou
b) faire réagir un composé de formule

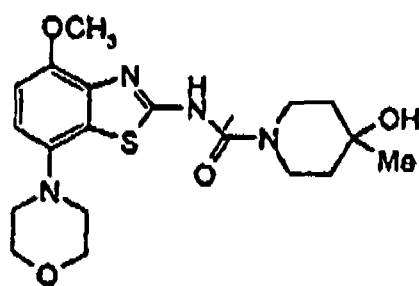


avec le composé de formule



EP 1 753 760 B1

pour former un composé de formule



I

où L représente un groupe partant tel qu'un halogène, -O-phényle, -O-nitrophényle ou -O-(alkyle inférieur), et si on le souhaite, convertir les composés obtenus en sels d'addition d'acide acceptables sur le plan pharmaceutique.

8. Utilisation du composé selon la revendication 1 pour la fabrication de médicaments correspondants destinés au traitement ou à la prévention de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la chorée de Huntington, de la neuroprotection, de la schizophrénie, de l'anxiété, de la douleur, des déficits respiratoires, de la dépression, du TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité), de la toxicomanie aux amphétamines, à la cocaïne, aux opioïdes, à l'éthanol, à la nicotine, aux cannabinoïdes, ou destinés au traitement de l'asthme, de réponses allergiques, de l'hypoxie, de l'ischémie, d'une crise, de la pharmacodépendance, ou destinés à une utilisation en tant que myorelaxants, antipsychotiques, antiépileptiques, anticonvulsifs et agents cardioprotecteurs.
9. Utilisation du composé selon la revendication 8 pour la fabrication de médicaments correspondants destinés au traitement de la maladie de Parkinson.
10. Utilisation du composé selon la revendication 8 pour la fabrication de médicaments correspondants destinés au traitement du TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité).
11. Utilisation du composé selon la revendication 8 pour la fabrication de médicaments correspondants destinés au traitement de la dépression.
12. Utilisation du composé selon la revendication 8 pour la fabrication de médicaments correspondants destinés au traitement de la toxicomanie aux amphétamines, à la cocaïne, aux opioïdes, à l'éthanol, à la nicotine et aux cannabinoïdes.

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- WO 01097786 A [0003]
- WO 0197786 A [0022]

Non-patent literature cited in the description

- *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 6, 619-641 [0012]
- *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 6, 707-719 [0012]
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 2835-2845 [0012]
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 3186-3201 [0012]
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 2126-2133 [0012]
- *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 706-721 [0012]
- *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 1164-1171 [0012]
- *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 1999, vol. 332, 39-41 [0012]
- *Am. J. Physiol.*, 1999, vol. 276, H1113-1116 [0012]
- NAUNYN SCHMIED. *Arch. Pharmacol.*, 2000, vol. 362, 375-381 [0012]

140
~~140~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06-110717
Clasificación Internacional (IPC): C07D417/12, A61K31/454, A61P25/28
Concepto Técnico No. 4060

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP2005/005329
Fecha de Presentación Interna. 17-05-2005

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 42-66	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 67-69	como se radicó inicialmente
	Folios 110-112	como se radicó el 15-05-2010
Prioridad:	Folio 1	EP, 04102262.5, 24-05-2004
Respuesta del solicitante	Folios 104-109	como se radicó el 15-05-2010

2. Análisis de la prioridad

La prioridad es aceptada puesto que cumple con los requisitos establecidos.

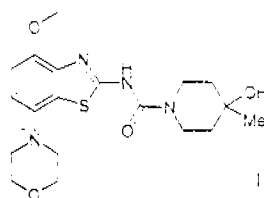
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: (4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO (folio 1).

Sin embargo dada la materia a conceder se recomienda que sea "ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} (4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO, UN PROCESO PARA PREPARARLO Y UN MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE"

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} derivado de benzotiazol-2-il-amida del ácido piperidin carboxílico, con propiedades mejoradas y que sea útil en condiciones asociadas con dicho receptor tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, entre otras (folios 43; pág. 2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:
 Reivindicación 1: el compuesto de formula I que es 4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico y sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.



Reivindicación 2: un medicamento que contiene el compuesto de formula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 3: un proceso para preparar el compuesto de formula I.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D417/12, A61K31/454, A61P25/28.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con el anterior artículo, la descripción (folios 42-66) cumple con el requisito de claridad o comprensión.

4.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con el anterior artículo, el capítulo reivindicatorio (folios 110-112) cumple con el requisito de definición, claridad, concisión y sustento por la descripción.

5 Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud se refiere a una sola invención, cumpliendo con el requisito de unidad de invención del anterior artículo.

6 No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La materia objeto de la solicitud es considerada una invención y no se encuentra dentro de la materia mencionada en el anterior artículo.

7 Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

La materia objeto de la solicitud es considerada patentable, puesto que no se encuentra dentro de las excepciones del anterior artículo.

8 Reivindicaciones relativas a un uso o segundo uso (art. 14 y 21 D 486)

La materia objeto de la solicitud no se refiere a usos, ya que está referida a un

142
142
compuesto, sus procesos de preparación y una composición farmacéutica que lo contiene.

9 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 24-05-2004.

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró algún documento relacionado con el objeto de la solicitud que pudiese afectar su patentabilidad.

10 Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

La solicitud reclama en:

Reivindicación 1: el compuesto de formula I que es 4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico y sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 2: un medicamento que contiene el compuesto de formula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 3: un proceso para preparar el compuesto de formula I.

10.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la materia solicitada.

La solicitud difiere con el estado de la técnica mas cercano (D1: WO0197786, ej.362) en que la piperidina en la posición 4 tiene un OH y un metilo, mientras que en la anterioridad (ej. 362) la piperidina en la posición 4 tiene solo un OH.

Por tanto, la materia reclamada (reivindicaciones 1-3) es nueva de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

10.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afectara el nivel inventivo de la materia solicitada, dado que:

La diferencia (piperidina en la posición 4 con un OH y un metilo) del compuesto reclamado genera un efecto técnico inesperado (menor velocidad de eliminación y mejor biodisponibilidad a pesar de tener menor solubilidad en medio acuoso, folios 107; pág. 7-8 de respuesta) respecto al estado de la técnica mas cercano (D1 ej. 362).

Por lo tanto la materia reivindicada (reivindicaciones 1-3) tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Exp 2006 110717

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

RESOLUCION No. 68308
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. PCT/ 06-110717

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 31 de octubre del 2006 con el N° 06-110717-00000-0000, la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de F. Hoffmann - La Roche AG, presentó la solicitud de patente de invención titulada "(4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO", correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP 2005/005329 de fecha 17 de mayo de 2005, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 575 del 30 de abril de 2007, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2230 y notificado por fijación en lista el 19 de febrero de 2010 se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 83 a 102 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-110717-00003-0000 del 12 de mayo del 2010, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 3 (Fls. 110 a 112) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"[l]os países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación"*

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

RESOLUCION 68308

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. PCT/ 06-110717

industrial."

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 contenidas en los folios 110 a 112 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} (4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO, UN PROCESO PARA PREPARARLO Y UN MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

" ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} (4-METOXI-7-MORFOLIN-4-IL-BENZOTIAZOL-2-IL)-AMIDA DEL ÁCIDO 4-HIDROXI-4-METIL-PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO, UN PROCESO PARA PREPARARLO Y UN MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE "

Clasificación IPC: C 07 D 417/12; A 61 K 31/454; A 61 P 25/28.

Reivindicaciones: 1 a 3 **Folios:** 110 a 112.

Titular: F. HOFFMANN – LA ROCHE AG.

Domicilio: Basilea, Suiza.

Inventores: Alexander Flohr, Jean-Luc Moreau, Sonia Maria Poli, Claus Riemer y Lucinda Steward.

Prioridad N°: EPO 04102262.5 **Fecha:** 24 de mayo de 2004.

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2005/005329 **Fecha:** 17 de mayo de 2005.

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

RESOLUCION N° 68308

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No.

Rad. PCT/ 06-110717

Vigente desde: 17 de mayo de 2005 Hasta: 17 de mayo de 2025.

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

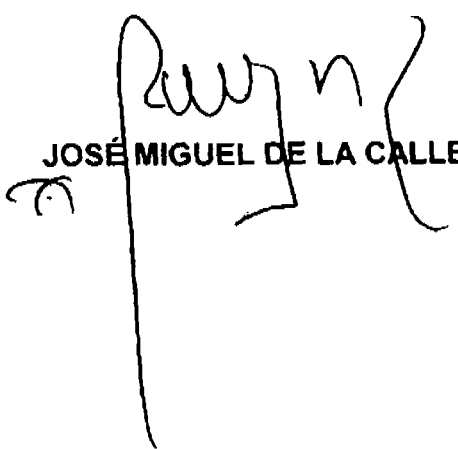
ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de F. Hoffmann - La Roche AG, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **09 DIC 2010**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 N° 5 - 83, Piso 5.
Bogotá D.C.

202021

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

*F Hoffmann La Roche AG
Basilea, Suiza*

A la Creación denominada:

"Antagonista del receptor de adenosina a2a (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico, un proceso para prepararlo y un medicamento que lo contiene"

Inventor(es):

*Alexander Flohr, Jean-Luc Moreau, Sonia Maria Poli, Claus Diemer,
Lucinda Steward*

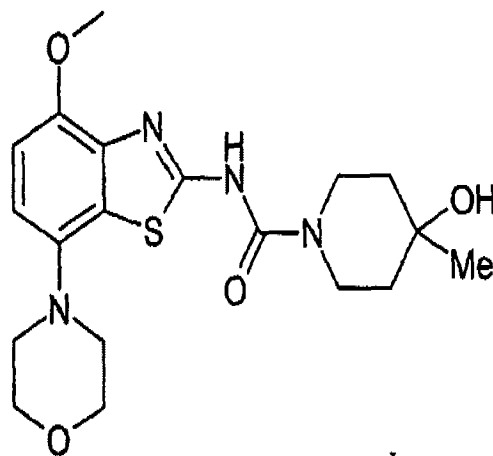
Certificado No. 1010

Solicitud Internacional No.: PCT/EP2005/005329

Clasificación Internacional: C7D 417/12
de Patentes A61K 31/454
A61P 25/28

3 Reivindicaciones
Vigente Desde: 17/05/2005
Hasta: 17/05/2025

Prioridad No.: EP 04102262.5 24/05/2004



I

Que la solicitud de Patente de Invención No 6 110717 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 68308 de 09/12/2010, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio