

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-9306

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BENCILOXILO COMO INHIBIDORES DE LA MAO-B"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 207/277 C07D 403/04
A61K 31/4015 A61P 25/00

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEAA SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

12-03-2007

Publicación

(FORMA P 10)

55

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-009308-00000-0000
 Tel: 200-01-31 18/12/23 Dep. 2000 NUEVECEATONES
 10.11 PATENTE
 Eje: 3/4 FASE NACIONAL
 Ad: 411 PRESENTACION Folio: 114

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: RODRIGUEZ-SARMIENTO Rosa Maria; WOSTL Wolfgang y WYLER Rene.

Dirección: Klingelbergstrasse 87, CH-4058 Basel; Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen y Brandschenkestrasse 168, CH-8002 Zurich.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008143

Fecha: 27/07/05

Publicación Internacional No. WO 2006/013049 A3

Fecha: 09/02/06

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE BENCILOXILO COMO INHIBIDORES DE LA MAO-B"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 207/27 C07D 403/04 A61K 31/40.5

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

A61P 25/00

(31) Número de Solicitud

EP

02/08/04

04103710.2

⑨

Comprobante de Pago No. 07 - 6.812

Fecha: 23/01/07

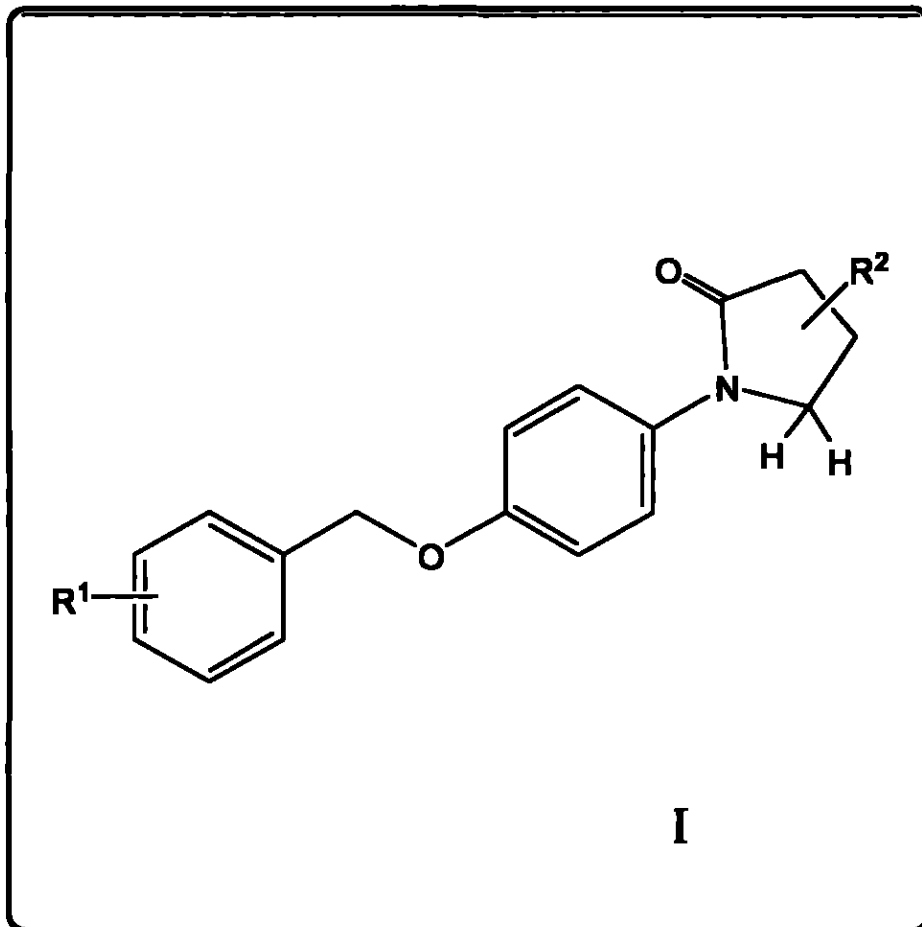
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

G.C. 39.699.713 T.P. 53-215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,812
FECHA : ENERO 23 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008308-00000-0000
Pec: 2007-01-31 10:40:23 Dep. 2820 NUEVEACTIVATES
TOL 11 PATENTEYS
EVR: 3/4 PASERNAJUNALI
ACI 411 PRESENTACION Folio: 114

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54692458	23/01/2007	5,274,220.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

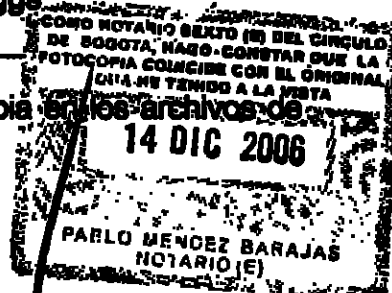
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

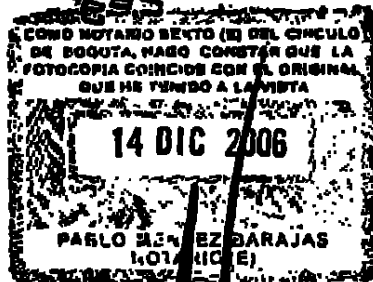
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 0:12

Planig Uncocheza
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ; or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments; to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, quienes a quien conozco y de quienes consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandato de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORP RATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

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

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

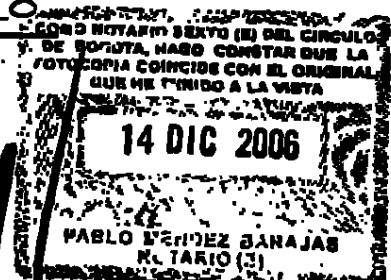
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

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

17.08.2004
2 Fr.
Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot.



44

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Viret*

3. in his/her function as *Att. Avocat*

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

Certified. **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

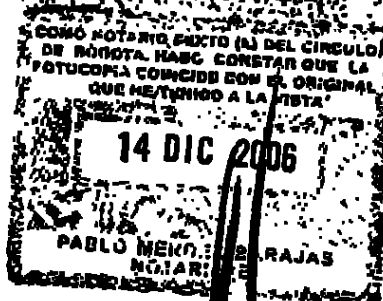
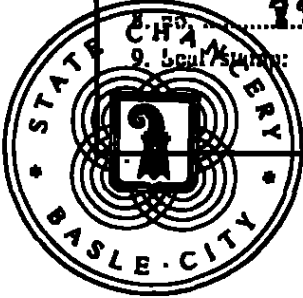
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. with the number *3935 / 113 776*

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. Viret*

.....



*Retiro folios
8, 9 y 10
"extracto"
"Tolajos"*

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



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

7

Expediente No		07009206	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008143

A. CLASIFICACION DE MATERIA C07D207/27 C07D207/277 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 A61K 31/4015 A61K31/4025 A61P25/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) C07D A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2004/026826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 de abril de 2004 (2004-04-01)	1,4,7-13
Y	reivindicaciones 1-7, 12, 14-17; ejemplos 3,4 ---	1-13
Y	WO 2004/026827 A (F. HOFFMANN LA ROCHE AG) 1 de abril de 2004 (2004-04-01) reivindicaciones 1-6, 9, 12-14 ; ejemplo 1 ---	1-13
X	BASE DE DATOS REGISTRY ACS; 17 de octubre de 2002 (2002-10-17), XP002363144 proviene de STN Base de datos acceso no. 462089-00-5/RN resumen --- ---/---	1,4
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 19 de Enero de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 02/02/2006
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel:(+31-70) 340-2040, Tx, 31 651 epo nl, Fax:(+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Krische, D

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008143

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BASE DE DATOS REGISTRY ACS: 16 de octubre de 2002 (2002-10-16), XP002363145 proviene de STN Data base acceso no. 461656-28-0/RN resumen —	1,4
X	BASE DE DATOS REGISTRY ACS: 16 de octubre de 2002 (2002-10-16), XP002363146 proviene de STN Data base acceso no. 461645-79-4/RN resumen ---	1,4
X	BASE DE DATOS REGISTRY ACS: 15 de octubre de 2002 (2002-10-15), XP002363147 proviene de STN Data base acceso no. 461446-71-9/RN resumen ----	1,4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008143

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

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

A pesar que las reivindicaciones 25-28 y 36 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

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

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

ver hoja adicional

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☒ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

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

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

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

La autoridad de la Búsqueda internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones: 1,4-13 en parte

Compuestos de fórmula I con $R2=C(O)NH_2$, su preparación, uso y medicamentos que lo contengan.

2. Reivindicaciones: 1,4-13 en parte

Compuestos de fórmula I con $R2=C(NH_2)=N-OH$, su preparación, uso y medicamentos que lo contengan.

3. Reivindicaciones: 1,4,6-13 en parte

Compuestos de fórmula I con $R2=C(O)CH_2Br$, su preparación, uso y medicamentos que lo contengan.

4. Reivindicaciones: 1,4-13 en parte

Compuestos de fórmula I con $R2=C(O)N(CH_3)OCH_3$, su preparación, uso y medicamentos que lo contengan.

5. Reivindicaciones: 1,4-13 en parte

Compuestos de fórmula I con $R2=C(O)$ -alquilo bajo, su preparación, uso y medicamentos que lo contengan.

6. Reivindicaciones: 1,6-13 en parte, 2, 3

Compuestos de fórmula I con $R2=5$ -grupo del miembro heteroarilo que contienen 2 o 3 heteroátomos, su preparación, uso y medicamentos que lo contengan.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/008143

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la Familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004026826 A	01-04-2004	AU 2003267381 A1	08-04-2004
		AU 2003270213 A1	08-04-2004
		AU 2003273901 A1	08-04-2004
		BR 0314299 A	13-12-2005
		BR 0314314 A	26-07-2005
		BR 0314631 A	02-08-2005
		CA 2496756 A1	01-04-2004
		CA 2498335 A1	01-04-2004
		CA 2498785 A1	01-04-2004
		CN 1681777 A	12-10-2005
		CN 1681778 A	12-10-2005
		CN 1681779 A	12-10-2005
		WO 2004026825 A1	01-04-2004
		WO 2004026827 A1	01-04-2004
		US 2004097578 A1	20-05-2004
		US 2004116707 A1	17-06-2004
		US 2004106650 A1	03-06-2004
WO 2004026827 A	01-04-2004	AU 2003267381 A1	08-04-2004
		AU 2003270213 A1	08-04-2004
		AU 2003273901 A1	08-04-2004
		BR 0314299 A	13-12-2005
		BR 0314314 A	26-07-2005
		BR 0314631 A	02-08-2005
		CA 2496756 A1	01-04-2004
		CA 2498335 A1	01-04-2004
		CA 2498785 A1	01-04-2004
		CN 1681777 A	12-10-2005
		CN 1681778 A	12-10-2005
		CN 1681779 A	12-10-2005
		WO 2004026825 A1	01-04-2004
		WO 2004026826 A1	01-04-2004
		US 2004097578 A1	20-05-2004
		US 2004116707 A1	17-06-2004
		US 2004106650 A1	03-06-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D207/27 C07D207/277 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/4015 A61K31/4025 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/026826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 April 2004 (2004-04-01)	1,4,7-13
Y	claims 1-7,12,14-17; examples 3,4	1-13
Y	WO 2004/026827 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 April 2004 (2004-04-01)	1-13
	claims 1-6,9,12-14; example 1	
X	DATABASE REGISTRY ACS; 17 October 2002 (2002-10-17), XP002363144 retrieved from STN Database accession no. 462089-00-5/RN abstract -/-	1,4
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'A' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 January 2006		Date of mailing of the international search report 02/02/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911, D-6000 Frankfurt Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 apo nl, Fax (+31-70) 340-8016		Authorized officer Krische, D

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008143

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY ACS; 16 October 2002 (2002-10-16), XP002363145 retrieved from STN Database accession no. 461656-28-0/RN abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY ACS; 16 October 2002 (2002-10-16), XP002363146 retrieved from STN Database accession no. 461645-79-4/RN abstract	1,4
X	DATABASE REGISTRY ACS; 15 October 2002 (2002-10-15), XP002363147 retrieved from STN Database accession no. 461446-71-9/RN abstract	1,4

Form PCT28A/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008143

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,4-13 in part

Compounds of formula I with $R2=C(O)NH2$, their preparation, use and medicaments containing it.

2. claims: 1,4-13 in part

Compounds of formula I with $R2=C(NH2)=N-OH$, their preparation, use and medicaments containing it.

3. claims: 1,4,6-13 in part

Compounds of formula I with $R2=C(O)CH2Br$, their preparation, use and medicaments containing it.

4. claims: 1,4-13 in part

Compounds of formula I with $R2=C(O)N(CH3)OCH3$, their preparation, use and medicaments containing it.

5. claims: 1,4-13 in part

Compounds of formula I with $R2=C(O)$ -lower alkyl, their preparation, use and medicaments containing it.

6. claims: 1,6-13 in part, 2, 3

Compounds of formula I with $R2=5$ -membered heteroaryl group containing 2 or 3 heteroatoms, their preparation, use and medicaments containing it.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC1/EP2005/008143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026826 A	01-04-2004	AU 2003267381 A1	08-04-2004
		AU 2003270213 A1	08-04-2004
		AU 2003273901 A1	08-04-2004
		BR 0314299 A	13-12-2005
		BR 0314314 A	26-07-2005
		BR 0314631 A	02-08-2005
		CA 2496756 A1	01-04-2004
		CA 2498335 A1	01-04-2004
		CA 2498785 A1	01-04-2004
		CN 1681777 A	12-10-2005
		CN 1681778 A	12-10-2005
		CN 1681779 A	12-10-2005
		WO 2004026825 A1	01-04-2004
		WO 2004026827 A1	01-04-2004
		US 2004097578 A1	20-05-2004
		US 2004116707 A1	17-06-2004
		US 2004106650 A1	03-06-2004
WO 2004026827 A	01-04-2004	AU 2003267381 A1	08-04-2004
		AU 2003270213 A1	08-04-2004
		AU 2003273901 A1	08-04-2004
		BR 0314299 A	13-12-2005
		BR 0314314 A	26-07-2005
		BR 0314631 A	02-08-2005
		CA 2496756 A1	01-04-2004
		CA 2498335 A1	01-04-2004
		CA 2498785 A1	01-04-2004
		CN 1681777 A	12-10-2005
		CN 1681778 A	12-10-2005
		CN 1681779 A	12-10-2005
		WO 2004026825 A1	01-04-2004
		WO 2004026826 A1	01-04-2004
		US 2004097578 A1	20-05-2004
		US 2004116707 A1	17-06-2004
		US 2004106650 A1	03-06-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

9 de Febrero de 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/013049 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 207/27 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 207/27 (2006.01) A61K 31/4015 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/008143

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Julio de 2005
(27.07.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04103710.2 2 de agosto de 2004 (02.08.2004) EP

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

(72) Inventor, s

(75) Inventor/solicitante: (para EU solamente): RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa, María [ES/CH]; Missionsstrasse 33, CH-4055 Basel (CH). WOSTL, Wolfgang [DE/DE]; Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). WYLER, Rene [CH/CH]; Brandchenkestrasse 168, CH-8002 Zurich (CH).

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

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

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

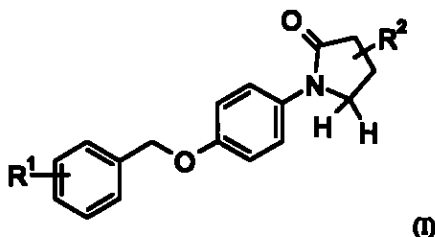
Publicado:

- Con reports de Búsqueda Internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional
22 de junio de 2006

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

(54) Título: DERIVADOS DE BENCILOXILO COMO INHIBIDORES DE LA MAO-B



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I); en donde R¹ es halógeno; R² es -C(O)NH₂, -C(NH₂)-N-OH, -C(O)CH₂Br, -C(O)N(CH₃)OCH₃ ó -C(O)-alquilo inferior, ó es un grupo hetero-arilo de 5 miembros, que contiene 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O ó S, opcionalmente substituido con R³, en donde R³ es alquilo inferior, NR'R'' ó -C(O)R; R es NR'R'', alquilo inferior o alcoxilo inferior; R'/R'' son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior; así como también sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoaminooxidasa B, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/013049 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 287/27 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 287/277 (2006.01) A61K 31/4915 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4925 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(74) Agent: POPPE, Regine; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/008143

(22) International Filing Date: 27 July 2005 (27.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04103710.2 2 August 2004 (02.08.2004) EP

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

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
22 June 2006

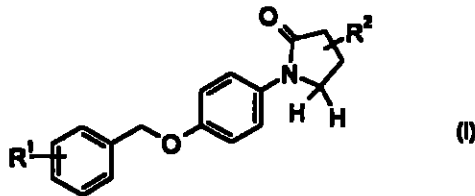
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RODRIGUEZ-
SARMIENTO, Rom, Maria [ES/CH]; Missionstrasse
33, CH-4055 Basel (CH); WOSTL, Wolfgang [DE/DE];
Im Strick 2, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE); WYLER,
/Rene [CH/CH]; Brändchenstrasse 168, CH-8002
Zürich (CH).

(54) Title: BENZYLOXY DERIVATIVES AS MAOB INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to
compounds of the general formula (I); wherein
R¹ is halogen; R² is -C(O)N(R³)₂-C(NH₂)-N-OH,
-C(O)Cl, -C(O)N(CH₃)OCH₃, or -C(O)-lower alkyl,
or is a 5-membered heterocyclic group, containing 2
or 3 heteroatoms, selected from the group consisting
of N, O or S, optionally substituted by R³, wherein
R³ is lower alkyl, -NRR⁴ or -C(O)R; R is NRR⁴,
lower alkyl, or lower alkoxy; R⁴R⁵ are independently

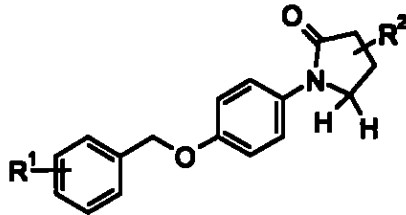
hydrogen or lower alkyl; as well as their pharmaceutically acceptable salts for the treatment of diseases, which are mediated by
monoamine oxidase B inhibitors, for example Alzheimer's disease and senile dementia.

WO 2006/013049 A3

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



5

I

en donde

R¹ es halógeno;

R² es -C(O)NH₂, -C(NH₂)=N-OH, -C(O)CH₂Br, -
C(O)N(CH₃)OCH₃ ó -C(O)-alquilo inferior, ó es un
grupo hetero-arilo de 5 miembros, que contiene 2
ó 3 hétéro-átomos seleccionados del grupo formado
por N, O ó S, opcionalmente substituido con R³ en
donde R³ es alquilo inferior, NR'R" ó -C(O)R;

10

R es NR'R", alquilo inferior o alcoxilo inferior;

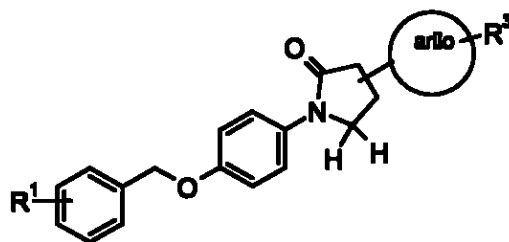
15

R'/R" son independientemente entre sí, hidrógeno o al-
quilo inferior;

así como también sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula IA de acuerdo con la
reivindicación 1,

20



IA

22

en donde R¹ y R³ son como se ha descrito en la reivindicación 1.

3. Compuestos de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 2, los cuales compuestos son

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(5-metil-[1,2,4]
5 oxadiazol-3-il)-pirrolidin-2-ona,

Ester etílico del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-
fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

Amida del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-
5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

10 (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(2-metil-tiazol-4-
il)-pirrolidin-2-ona ó

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(1H-imidazol-4-il)-
pirrolidin-2-ona.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindica-
15 ción 1, en donde R² es -C(O)NH₂, -C(NH₂)=N-OH, -C(O)CH₂Br,
-C(O)N(CH₃)OCH₃ ó -C(O)-alquilo inferior.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindica-
ción 4, los cuales compuestos son,

Amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-
20 oxo-pirrolidina-3-carboxílico,

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-hidroxi-5-oxo-
pirrolidina-3-carboxamida,

Metoxi-metil-amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-bencil-
oxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico ó

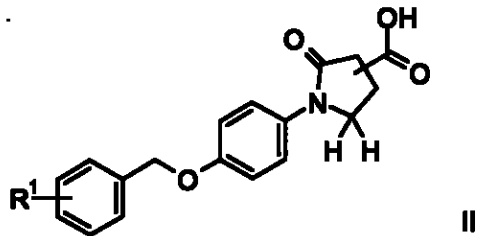
25 (R)-4-acetil-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-
2-ona.

6. Un procedimiento para la preparación de compuestos de
fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual

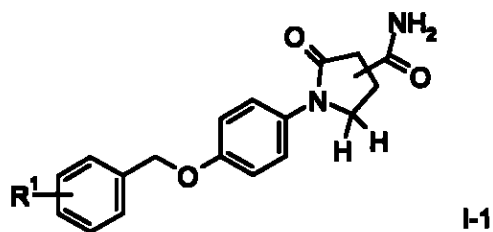
25

procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula

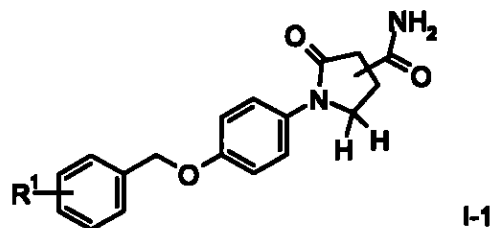


5 con acetato de amonio en presencia de un reactivo de condensación como p. ej., CDI (1,1'-carbonil-diimidazol) para dar un compuesto de fórmula

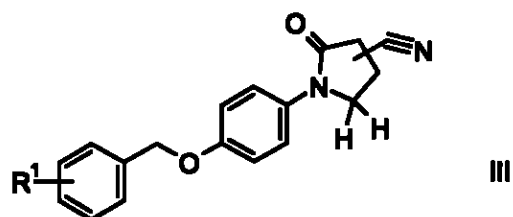


10 en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

b) reacción de un compuesto de fórmula

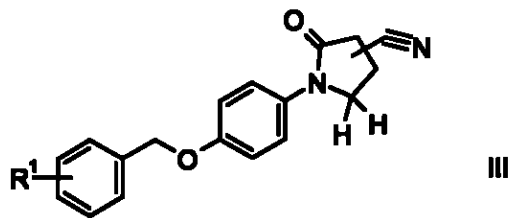


15 con cloruro de tionilo para dar un compuesto de fórmula



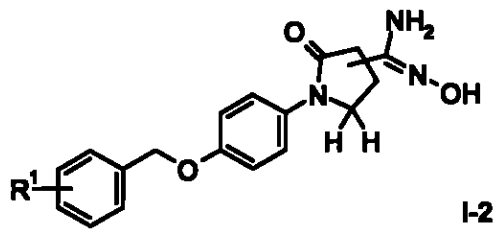
en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

c) reacción de un compuesto de fórmula



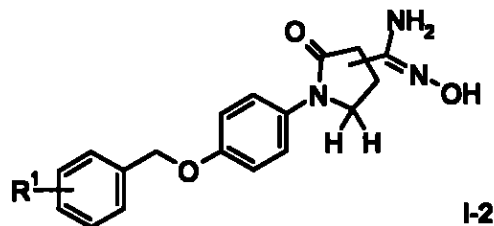
con hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula

5



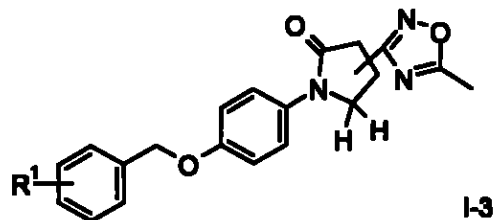
en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

d) reacción de un compuesto de fórmula



10

con cloruro de acetilo en presencia de una base para dar
un compuesto de fórmula

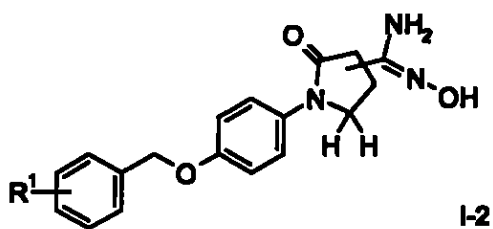


15

en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

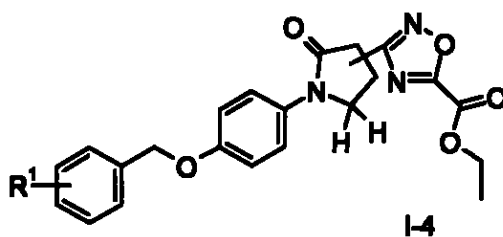
e) reacción de un compuesto de fórmula

25

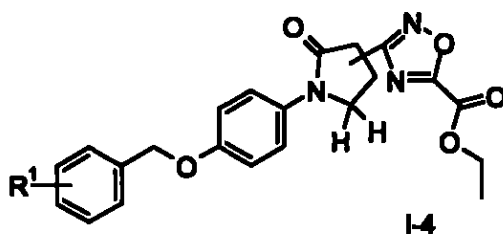


con cloruro de etiloxalilo para dar un compuesto de fórmula

5

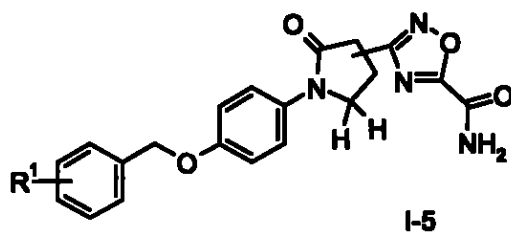


en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó
f) reacción de un compuesto de fórmula



10

con NH₄OH para dar un compuesto de fórmula

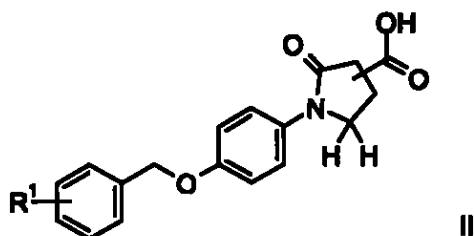


en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó
g) reacción de un compuesto de fórmula

15

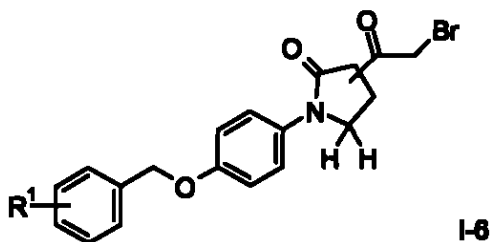
28

26



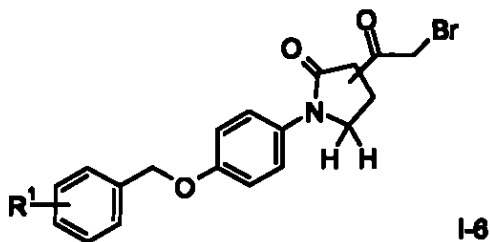
con cloruro de tionilo, en presencia de N,N'-dimetil-formamida y trimetilsilildiazometano y HBr para dar un compuesto de fórmula

5



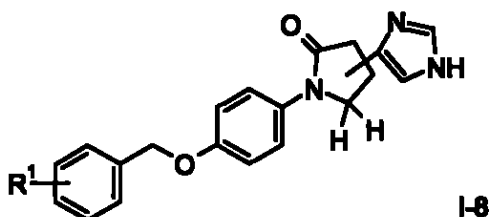
en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

h) reacción de un compuesto de fórmula



10

con formamida para dar un compuesto de fórmula



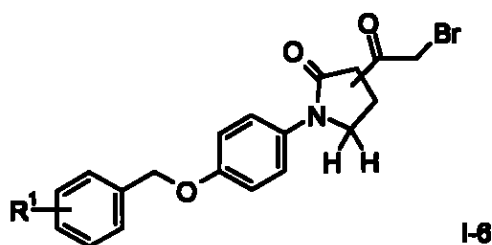
15

en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

i) reacción de un compuesto de fórmula

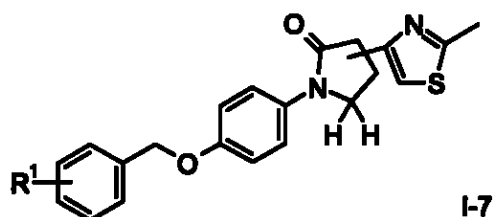
27

27



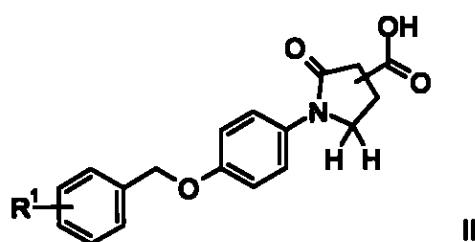
con tioacetamida en THF para dar un compuesto de fórmula

5



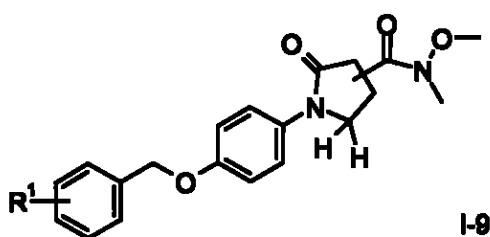
en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

j) reacción de un compuesto de fórmula



10

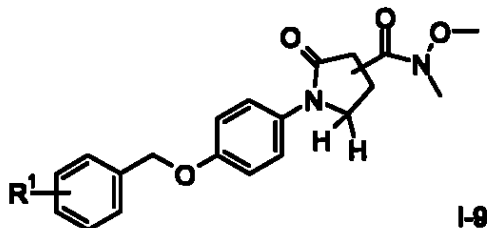
con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y CDI para dar un compuesto de fórmula



15

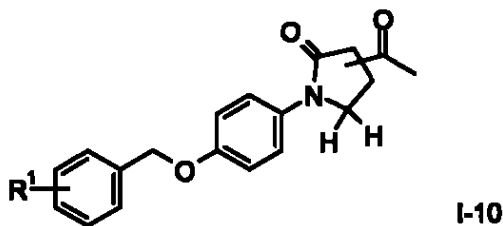
38

en donde R^1 tiene los significados dados más arriba, 6
k) reacción de un compuesto de fórmula



5

con MeMgBr en THF para dar un compuesto de fórmula



en donde R^1 tiene los significados dados más arriba, y
10 si se desea, conversión de un compuesto de fórmula I
obtenido, en sales de adición ácida farmacéuticamente
activas.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, preparado mediante
15 un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6.

8. Un medicamento que contiene uno o más compuestos
reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
y excipientes farmacéuticamente aceptables para el trata-
miento y prevención de enfermedades mediadas por los
20 inhibidores de la monoamina oxidasa B.

9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos
reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y demencia senil.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de enfermedades.

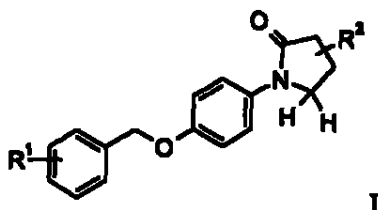
11. El empleo de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B.

12. El empleo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

13. La invención como se ha descrito hasta aquí.

Claims

1. Compounds of the general formula

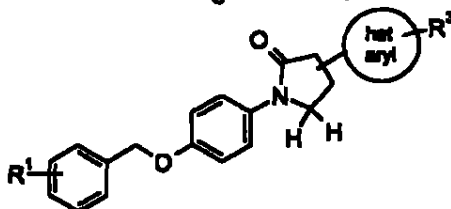


I

wherein

- 5 R^1 is halogen;
- R^2 is $-C(O)NH_2$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)CH_2Br$, $-C(O)N(CH_3)OCH_3$ or $-C(O)$ -lower alkyl, or is a 5-membered heteroaryl group, containing 2 or 3 heteroatoms, selected from the group consisting of N, O or S, optionally substituted by R^3 , wherein R^3 is lower alkyl, $-NR'R''$ or $-C(O)R$;
- 10 R is $NR'R''$, lower alkyl, or lower alkoxy;
- R'/R'' are independently hydrogen or lower alkyl;
- as well as their pharmaceutically acceptable salts.

2. Compounds of formula IA according to claim 1,



IA

wherein R^1 and R^3 are as described in claim 1

3. Compounds of formula IA according to claim 2, which compounds are

- (R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrrolidin-2-one,
- 20 3-[(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl]-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
- 3-[(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl]-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxylic acid amide,
- 25 (R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-4-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pyrrolidin-2-one or

(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-4-(1H-imidazol-4-yl)-pyrrolidin-2-one.

4. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R^2 is $-C(O)NH_2$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)CH_2Br$, $-C(O)N(CH_3)OCH_3$ or $-C(O)$ -lower alkyl.

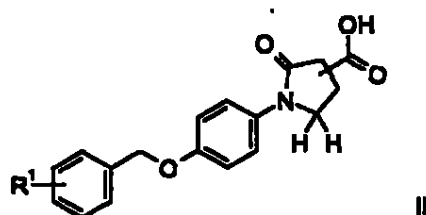
5. Compounds of formula I according to claim 4, which compounds are

- 5 (R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid amide,
 (R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-N-hydroxy-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxamide,
 (R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid methoxy-
 methyl-amide or
 (R)-4-acetyl-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-pyrrolidin-2-one.

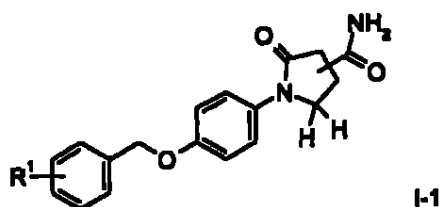
10

6. A process for preparation of compounds of formula I according to claim 1, which processes comprise

a) reacting a compound of formula



- 15 with ammonium acetate in the presence of a condensation reagent like e.g. CDI (1,1'-carbonyl-diimidazole) to a compound of formula



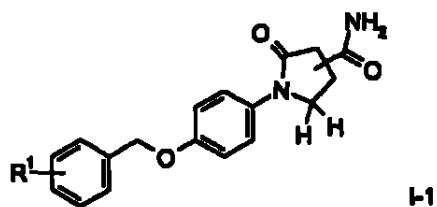
wherein the R^1 is as described above, or

20

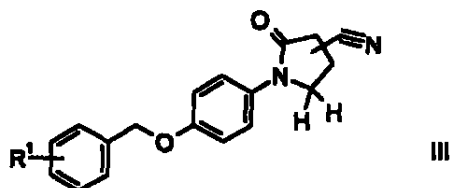
b) reacting a compound of formula

32

- 25 -

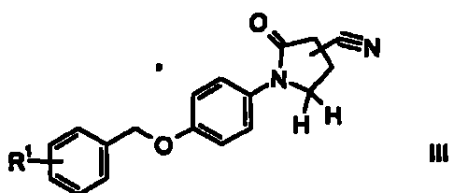


with thionyl chloride to a compound of formula

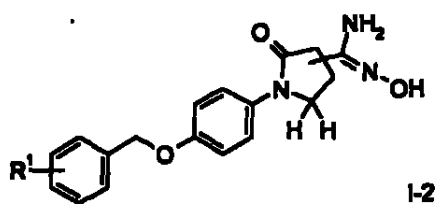


wherein the R¹ is as described above, or

5 c) reacting a compound of formula

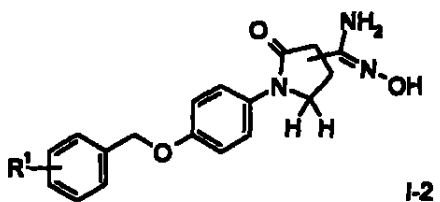


with hydroxylamine to a compound of formula



wherein the R¹ is as described above, or

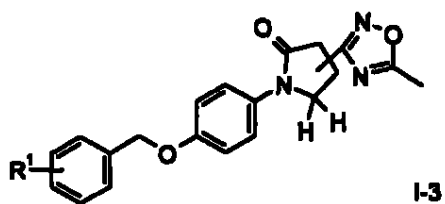
10 d) reacting a compound of formula



35

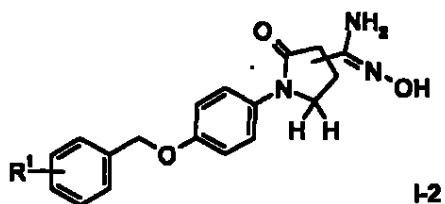
33

with acetyl chloride in the presence of a base to a compound of formula

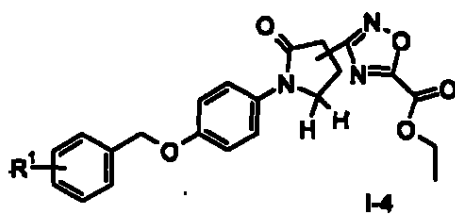


wherein the R^1 is as described above, or

5 e) reacting a compound of formula

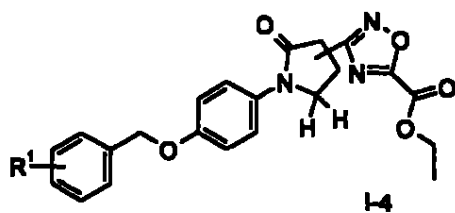


with ethyl oxalyl chloride to a compound of formula



wherein the R^1 is as described above, or

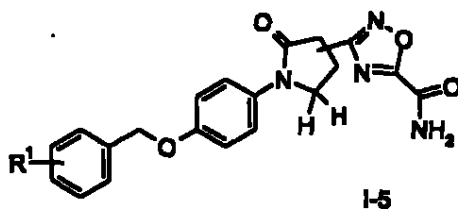
10 f) reacting a compound of formula



with NH_4OH to a compound of formula

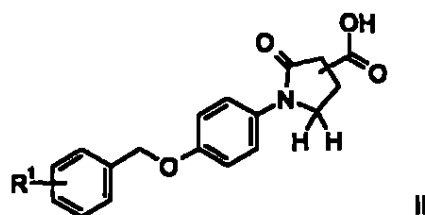
36

- 27 -

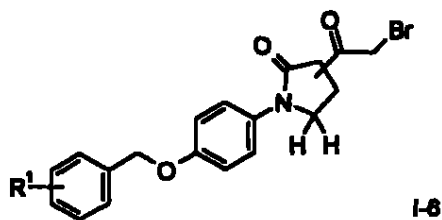


wherein the R¹ is as described above, or

g) reacting a compound of formula

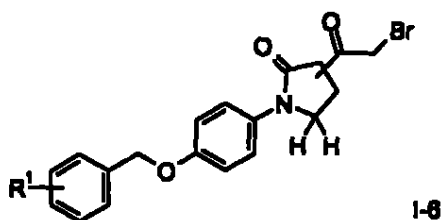


- 5 with thionyl chloride in the presence of N,N'-dimethylformamide and trimethylsilyldiazomethane and HBr to a compound of formula



wherein the R¹ is as described above, or

h) reacting a compound of formula

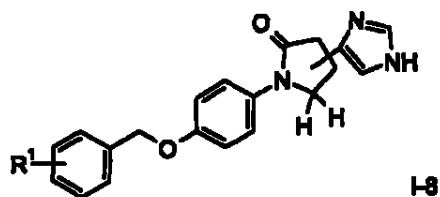


10

with formamide to a compound of formula

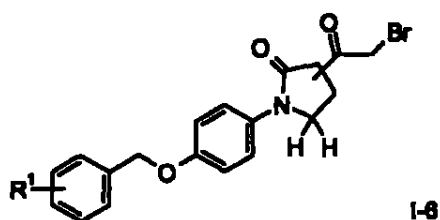
~~34~~

- 28 -

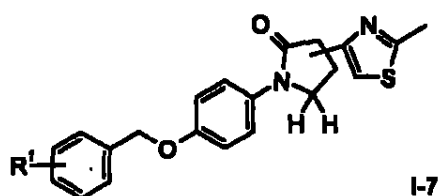


wherein the R^1 is as described above, or

i) reacting a compound of formula

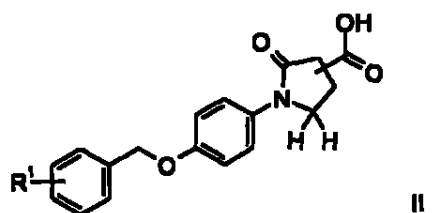


5 with thioacetamide in THF to a compound of formula

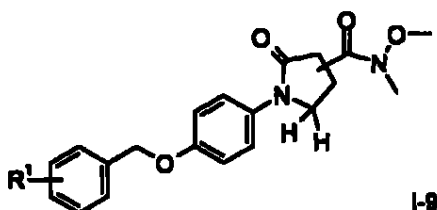


wherein the R^1 is as described above, or

j) reacting a compound of formula

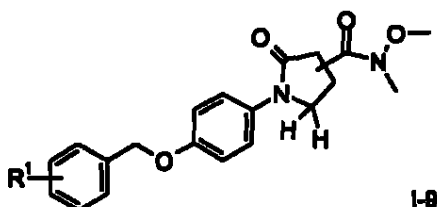


10 with N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride and CDI to a compound of formula

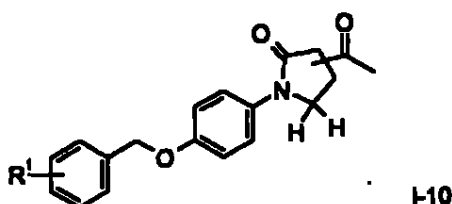


wherein the R¹ is as described above, or

k) reacting a compound of formula



5 with MeMgBr in THF to a compound of formula



wherein the R¹ is as described above, and, if desired, converting a compound of formula I obtained into pharmaceutically active acid addition salts.

10 7. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 5, when manufactured by a process according to claim 6.

8. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 5 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors.

15 9. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 5 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of Alzheimer's disease and senile dementia.

10. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 5 as well as its pharmaceutically acceptable salts for the treatment or prevention of diseases.

37

- 30 -

11. The use of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 5 as well as its pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors.

5 12. The use according to claim 11, wherein the disease is Alzheimer's disease or senile dementia.

13. The invention as herein before described.

10

38

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

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22586	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/008143	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.07.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.08.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D207/27 C07D207/277 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/4015 A61K31/4025 A61P25/00																										
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>7</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) <u> </u>, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 30%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 09.02.2006	Fecha de terminación de este reporte 19.07.2006																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Funcionario autorizado Krische, D Teléfono No. +49 30 25901-341																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

41

Casilla No. I Bases del reporte

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

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

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

Descripción, Páginas

1-22 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-10 como se presentaron originalmente

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

3. ☒ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Nos. 11-13
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (*especificar*)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

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

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

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)

Si : Reivindicaciones 1-10

No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (IS)

Si : Reivindicaciones 1-10

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si : Reivindicaciones 1-10

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Los siguientes observaciones sobre la claridad, la descripción, y los dibujos o acerca de las preguntas cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Item V

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

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2004/026826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Abril 1, 2004 (2004-04-01)
- D2: WO 2004/026827 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Abril 1, 2004 (2004-04-01)
- D3: REGISTRO DE LA BASE DE DATOS ACS ; Octubre 17, 2002 (2002-10-17), XP002363144
obtenido de la base de datos STN no. Acceso 462089-00-5/RN
- D4: REGISTRO DE LA BASE DE DATOS ACS ; Octubre 16, 2002 (2002-10-16), XP002363145
obtenido de la base de datos STN no. Acceso 461656-28-0/RN
- D5: REGISTRO DE LA BASE DE DATOS ACS ; Octubre 16, 2002 (2002-10-16), XP002363146
obtenido de la base de datos STN no. Acceso 461645-79-4/RN
- D6: REGISTRO DE LA BASE DE DATOS ACS ; Octubre 15, 2002 (2002-10-15), XP002363147
obtenido de la base de datos STN no. Acceso 461446-71-9/RN

La materia objeto de las reivindicaciones 1-10 modificadas parece ser novedosa a la luz del Artículo 33(2) del PCT porque ninguno de los documentos D1-6 revela compuestos de fórmula I que tengan un grupo heteroarilo como sustituyente R² (ver los pasajes citados en el reporte de búsqueda).

La materia objeto de las reivindicaciones 1-10 involucra nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT.

El problema que subyace en la presente solicitud como se señaló en la página 3, líneas 17-25 de la descripción, es la provisión de inhibidores MAOB. Este problema es resuelto por los compuestos de fórmula I, lo cual parece creíble en vista de los resultados experimentales (ver página 15 de la descripción).

Los documentos D1 y D2 son considerados como el arte previo más cercano a la materia objeto de la reivindicación 1 y revelan 1-[4-(halogenobenciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-onas las cuales están sustituidas en el anillo de pirrolidina por varios sustituyentes químicamente diferentes (-CONHR⁵ (R⁵= H, alquilo), -CN, NHR⁶, -CONHCH₃ y -CH₂CN) en la posición 3 ó 4 (ver los pasajes citados en el reporte de búsqueda).

Por lo tanto, la materia objeto de la reivindicación 1 difiere de estos documentos conocidos en que el anillo de pirrolidina está sustituido por un grupo heteroarilo en lugar de aquellos grupos revelados en D1 y D2.

Dado que en D1 y D2, el grupo heteroarilo u otros grupos cíclicos no son mencionados o sugeridos como posibles sustituyentes en el anillo pirrolidina, la solución reclamada para el problema anterior no parece ser obvia para la persona versada en la materia y por lo tanto puede considerarse que tiene nivel inventivo.

Re Item VIII

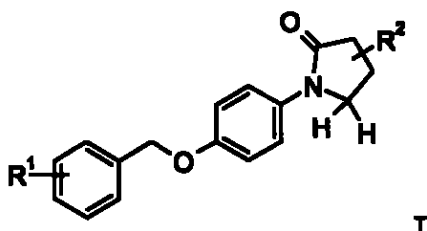
Algunas observaciones acerca de la solicitud internacional

Los pasos j) y k) de la reacción para producir los compuestos de fórmula I-9 y I-10 en la reivindicación 3, no parecen llevar a compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

La reivindicación 4 es superflua dado que la materia objeto a ser protegida está suficientemente descrita por las reivindicaciones 1-2.

La reivindicación 10 debió haber sido eliminada pues hace referencia a la descripción (Regla 6.2(a) del PCT).

1. Compuestos de fórmula general



en donde

R¹ es halógeno;

R² es un grupo heteroarilo de 5 miembros, que contiene 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O ó S, opcionalmente substituido con R³ en donde R³ es alquilo inferior, NR'R'' ó -C(O)R;

R es NR'R'', alquilo inferior o alcoilo inferior;

R'/R'' son independientemente, hidrógeno o alquilo inferior;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales son:

(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-4-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-pirrolidin-2-ona,

Ester etílico del ácido 3-[(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

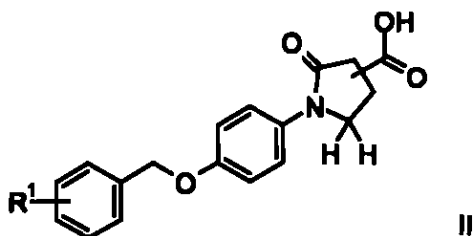
Amida del ácido 3-[(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-4-(2-metil-tiazol-4-il)-pirrolidin-2-ona ó

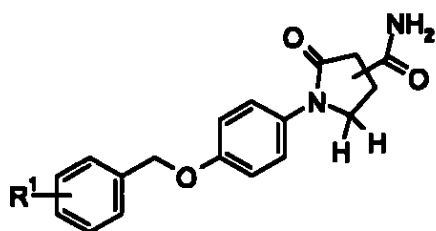
(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-4-(1H-imidazol-4-il)-pirrolidin-2-ona.

3. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende:

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



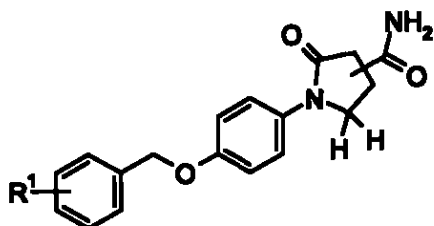
con acetato de amonio en presencia de un reactivo de condensación como p. ej., CDI (1,1'-carbonil-diimidazol) para dar un compuesto de fórmula



I-1

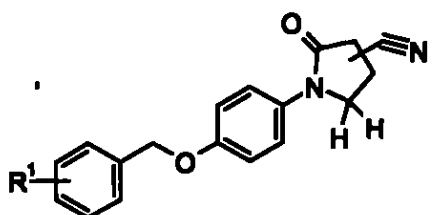
en donde R^1 es como se describió anteriormente, ó

b) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



I-1

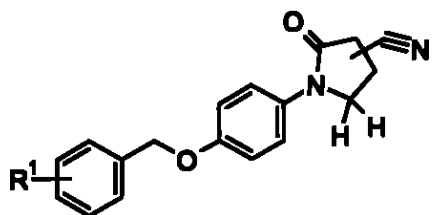
con cloruro de tionilo para dar un compuesto de fórmula



III

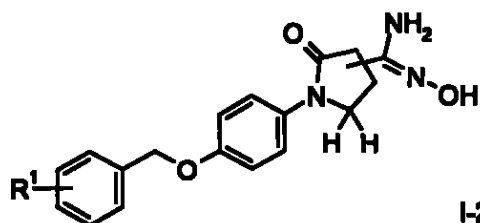
en donde R^1 es como se describió anteriormente, ó

c) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



III

con hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula

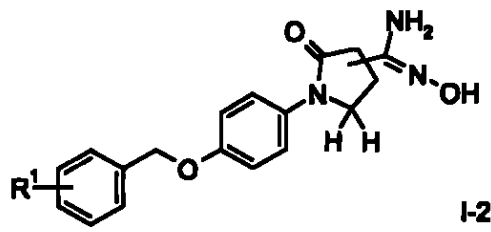


I-2

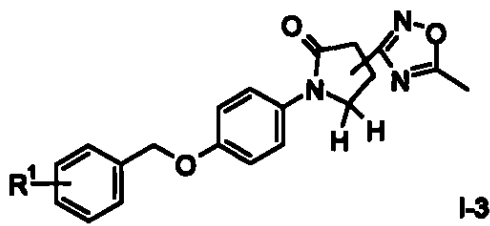
en donde R^1 es como se describió anteriormente, ó

d) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

HOJA ENMENDADA

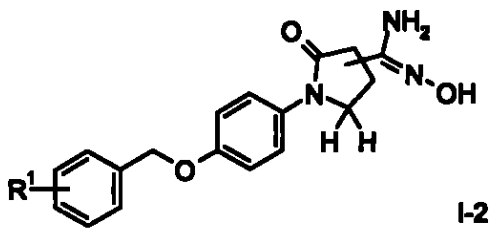


con cloruro de acetilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula

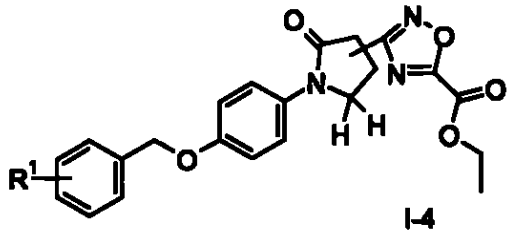


en donde R¹ es como se describió anteriormente, 6

e) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

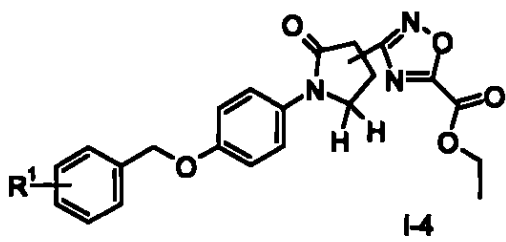


con cloruro de etiloxalilo para dar un compuesto de fórmula

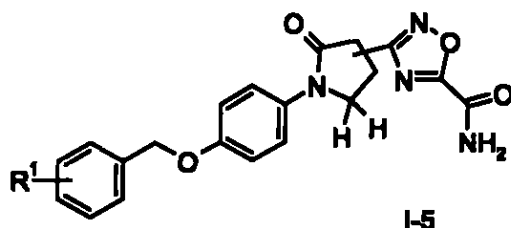


en donde R¹ es como se describió anteriormente, 6

f) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

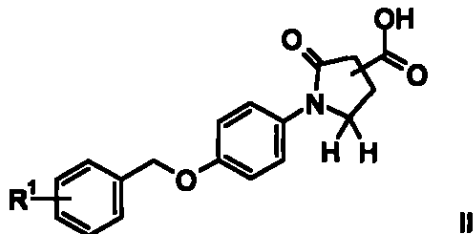


con NH₄OH para dar un compuesto de fórmula

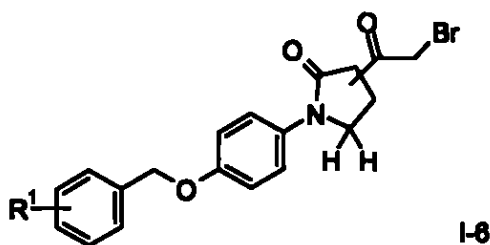


en donde R¹ es como se describió anteriormente, 6

g) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

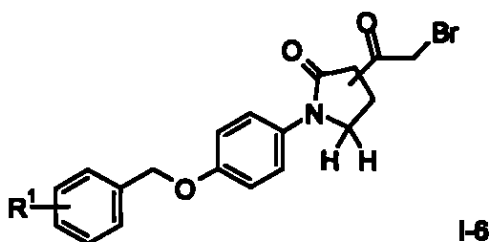


con cloruro de tionilo, en presencia de N,N'-dimetil-formamida y trimetilsilildiazometano y HBr para dar un compuesto de fórmula

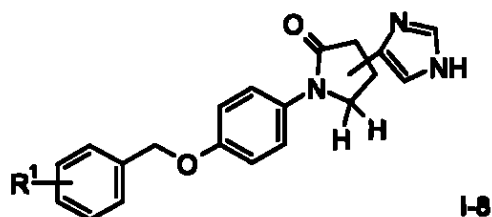


en donde R¹ es como se definió anteriormente, 6

h) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



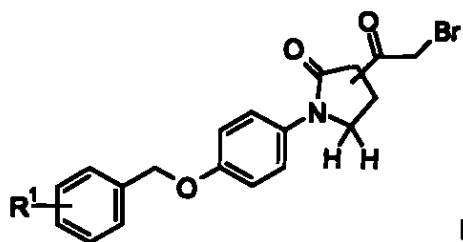
con formamida para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ es como se definió anteriormente, 6

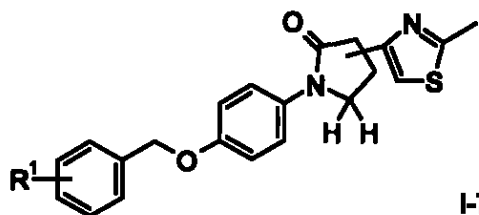
i) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

HOJA ENMENDADA



I-6

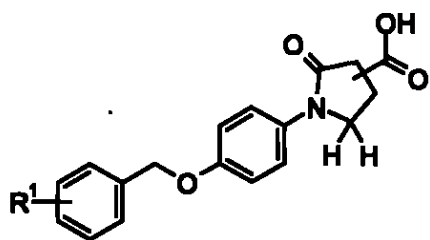
con tioacetamida en THF para dar un compuesto de fórmula



I-7

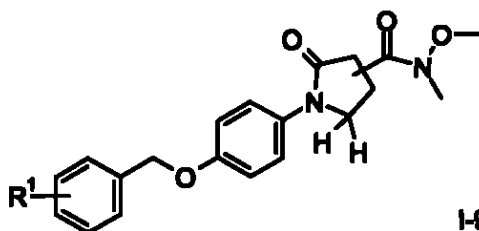
en donde R¹ es como se definió anteriormente, ó

j) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



II

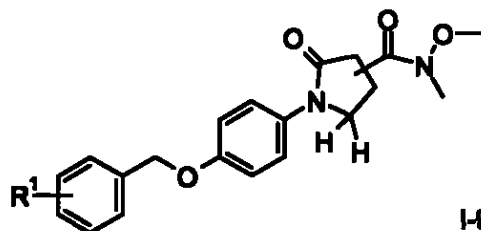
con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y CDI para dar un compuesto de fórmula



I-8

en donde R¹ es como se definió anteriormente, ó

k) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

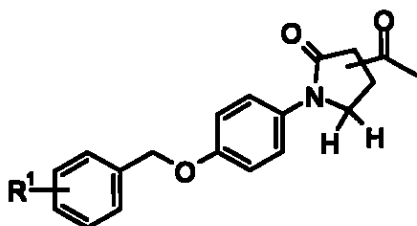


I-9

con MeMgBr en THF para dar un compuesto de fórmula

HOJA ENMENDADA

3



I-10

en donde R¹ es como se definió anteriormente, y si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido, en sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que haya sido fabricado mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3.

5. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y la prevención de enfermedades que son mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B.

6. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de enfermedades.

8. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades que son mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

10. La invención como se ha descrito hasta aquí.

HOJA ENMENDADA

87

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

49

Applicant's or agent's file reference Case 22586	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/EP2005/008143	International filing date (day/month/year) 27.07.2005	Priority date (day/month/year) 02.08.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D207/27 C07D207/277 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/4015 A61K31/4025 A61P25/00		
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 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 7 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 807 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 09.02.2006	Date of completion of this report 19.07.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Giltchiner Str. 103 D-10858 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized officer Krische, D Telephone No. +49 30 25901-341 	

32

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/008143

50

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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 received on 08.05.2008 with letter of 27.04.2008

- ☐ 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. 11-13
- ☐ 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."

55

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **51**
PCT/EP2005/008143

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	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	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

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 2004/026826 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 April 2004 (2004-04-01)
- D2: WO 2004/026827 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1 April 2004 (2004-04-01)
- D3: DATABASE REGISTRY ACS; 17 October 2002 (2002-10-17), XP002363144
retrieved from STN Database accession no. 462089-00-5/RN
- D4: DATABASE REGISTRY ACS; 16 October 2002 (2002-10-16), XP002363145
retrieved from STN Database accession no. 461656-28-0/RN
- D5: DATABASE REGISTRY ACS; 16 October 2002 (2002-10-16), XP002363146
retrieved from STN Database accession no. 461645-79-4/RN
- D6: DATABASE REGISTRY ACS; 15 October 2002 (2002-10-15), XP002363147
retrieved from STN Database accession no. 461446-71-9/RN

The subject-matter of the amended claims 1-10 appears to be novel in the sense of Article 33(2) PCT because none of the documents D1-6 discloses compounds of formula I having a heteroaryl group as substituent R² (see the passages cited in the search report).

The subject-matter of claims 1-10 involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem underlying the present application as outlined on page 3, lines 17-25 of the description is the provision of MAOB inhibitors. This problem is solved by the compounds of formula I, which seems credible in view of the experimental results (see page 15 of the description).

The documents D1 and D2 are regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 and disclose 1-[4-(halogenobenzyloxy)-phenyl]-pyrrolidin-2-ones which are substituted on the pyrrolidine ring by several chemically different substituents (-CONHR⁵ (R⁵=H, alkyl), -CN, -NHR⁶, -CONHCH₃ and -CH₂CN) in position 3 or 4 (see the passages cited in the search report).

The subject-matter of claim 1 therefore differs from these known documents in that the pyrrolidine ring is substituted by a heteroaryl group instead of those groups disclosed in D1 and D2.

Since heteroaryl or other cyclic groups as possible substituents on the pyrrolidine ring are not mentioned or foreshadowed in D1 and D2, the presently claimed solution of the above problem does not seem to be obvious for the person skilled in the art and thus can be considered as involving an inventive step.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The reaction steps j) and k) for producing compounds of formula I-9 and I-10 in claim 3 do not seem to lead to compounds of formula I according to claim 1.

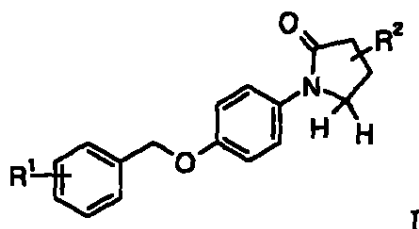
Claim 4 is superfluous as the subject matter to be protected is already sufficiently described by claims 1-2.

Claim 10 should have been deleted as it refers to the description (Rule 6.2(a) PCT).

54

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

R¹ is halogen;

R² is a 5-membered heteroaryl group,
containing 2 or 3 heteroatoms, selected from the group consisting of N, O or S,
optionally substituted by R³, wherein R³ is lower alkyl, -NR'R'' or -C(O)R;

R is NR'R'', lower alkyl, or lower alkoxy;

R'/R'' are independently hydrogen or lower alkyl;

as well as their pharmaceutically acceptable salts.

2. Compounds of formula I according to claim 1, which compounds are

(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrrolidin-2-one,

3-[(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl]-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,

3-[(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl]-[1,2,4]oxadiazole-5-carboxylic acid amide,

(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-4-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pyrrolidin-2-one or

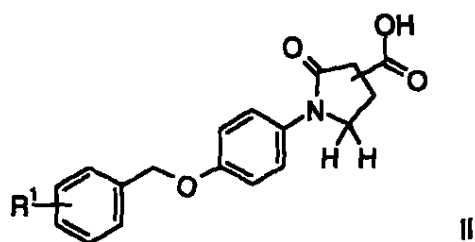
(R)-1-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-4-(1H-imidazol-4-yl)-pyrrolidin-2-one.

3. A process for preparation of compounds of formula I according to claim 1, which processes comprise

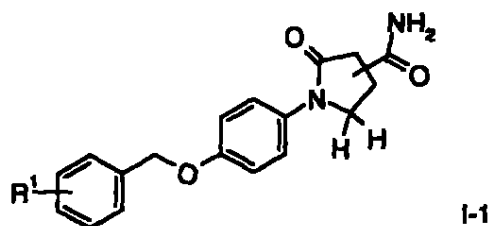
a) reacting a compound of formula

57

55

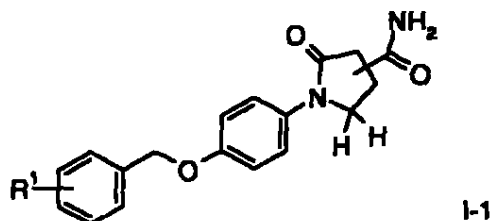


with ammonium acetate in the presence of a condensation reagent like e.g. CDI (1,1'-carbonyl-diimidazole) to a compound of formula

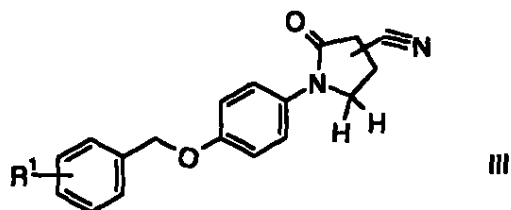


wherein the R¹ is as described above, or

b) reacting a compound of formula



with thionyl chloride to a compound of formula

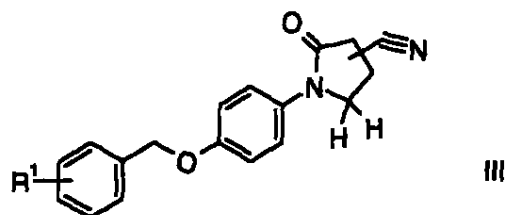


wherein the R¹ is as described above, or

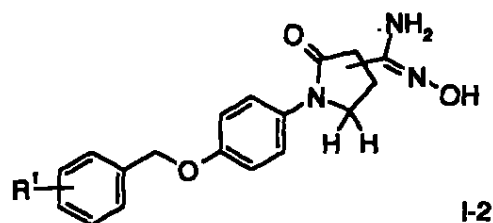
c) reacting a compound of formula

58

56

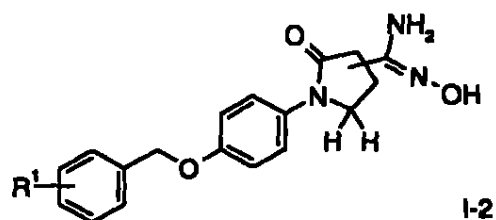


with hydroxylamine to a compound of formula

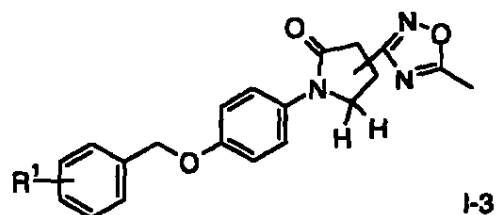


wherein the R¹ is as described above, or

d) reacting a compound of formula



with acetyl chloride in the presence of a base to a compound of formula

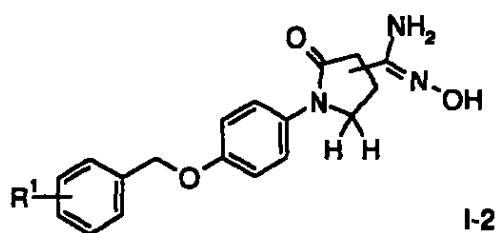


wherein the R¹ is as described above, or

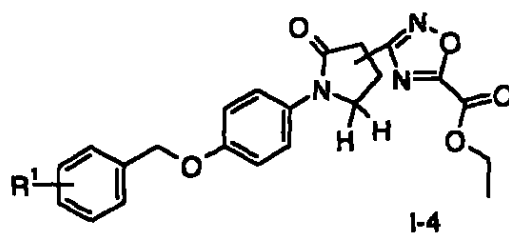
e) reacting a compound of formula

39

57

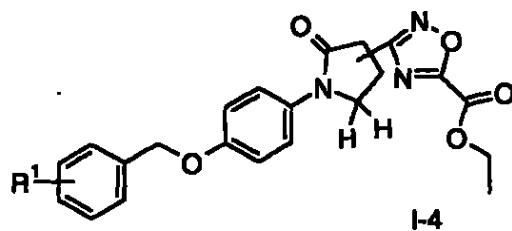


with ethyl oxalyl chloride to a compound of formula

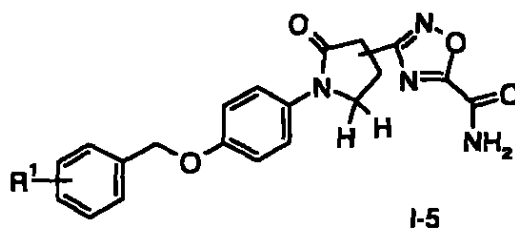


wherein the R¹ is as described above, or

f) reacting a compound of formula



with NH₄OH to a compound of formula

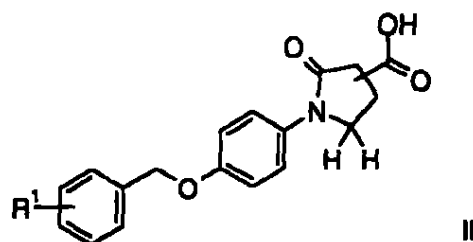


wherein the R¹ is as described above, or

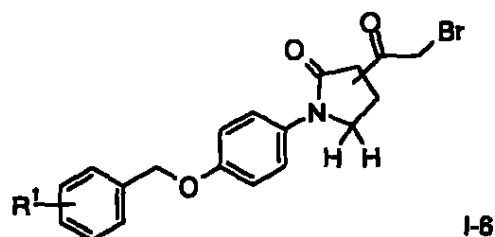
g) reacting a compound of formula

60

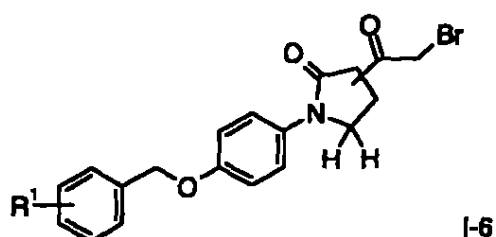
58



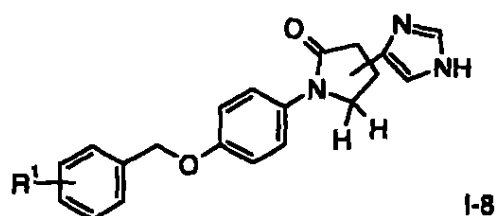
with thionyl chloride in the presence of N,N'-dimethylformamide and trimethylsilyldiazomethane and HBr to a compound of formula



wherein the R¹ is as described above, or
h) reacting a compound of formula



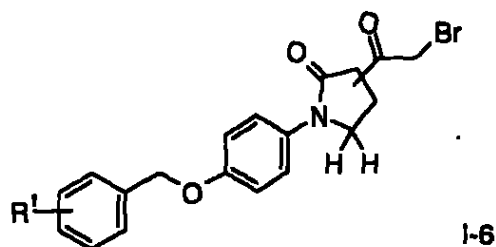
with formamide to a compound of formula



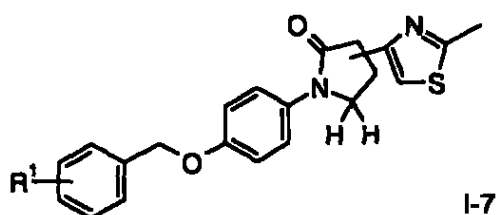
wherein the R¹ is as described above, or
i) reacting a compound of formula

61

59

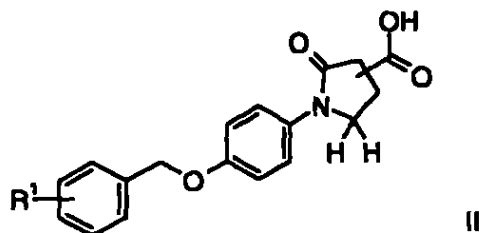


with thioacetamide in THF to a compound of formula

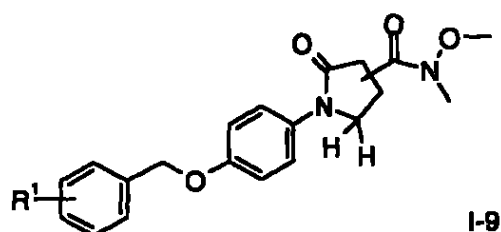


wherein the R¹ is as described above, or

j) reacting a compound of formula



with N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride and CDI to a compound of formula

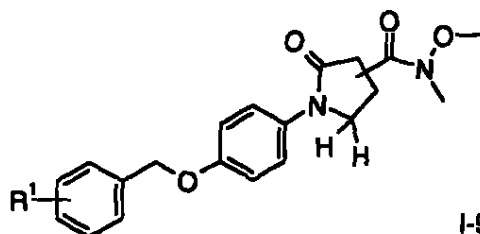


wherein the R¹ is as described above, or

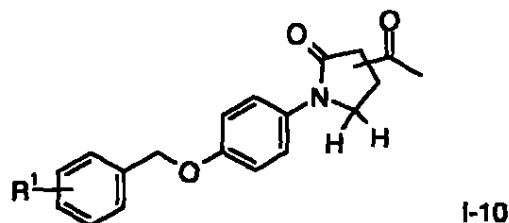
k) reacting a compound of formula

78

60



with MeMgBr in THF to a compound of formula



wherein the R^1 is as described above, and, if desired, converting a compound of formula I obtained into pharmaceutically active acid addition salts.

4. A compound of formula I according to claim 1 or 2, when manufactured by a process according to claim 3.

5. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 or 2 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors.

6. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 or 2 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of Alzheimer's disease and senile dementia.

7. A compound of formula I according to claim 1 or 2, as well as its pharmaceutically acceptable salts for the treatment or prevention of diseases.

8. The use of a compound of formula I according to claim 1 or 2 as well as its pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors.

9. The use according to claim 8, wherein the disease is Alzheimer's disease or senile dementia.

10. The invention as herein before described.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

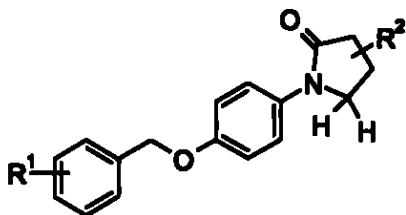
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

62

DERIVADOS DE BENCILOXILO COMO INHIBIDORES DE LA MAO-B

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general



en donde

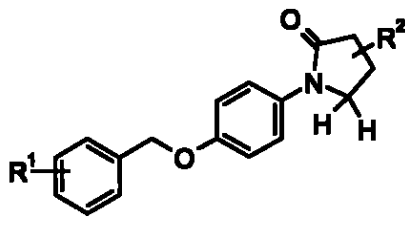
- 10 R¹ es halógeno;
- R² es -C(O)NH₂, -C(NH₂)=N-OH, -C(O)CH₂Br, -C(O)N(CH₃)OCH₃,
ó -C(O)-alquilo inferior, ó es un grupo hetero-
arilo de 5 miembros,
que contiene 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del
15 grupo formado por N, O ó S, opcionalmente
substituido con R³, en donde R³ es alquilo
inferior, NR'R" ó -C(O)R;
- R es NR'R", alquilo inferior o alcoxilo inferior;
R'/R" son independientemente entre sí, hidrógeno o
20 alquilo inferior;

así como también sus sales farmacéuticamente aceptables
para el tratamiento de enfermedades mediadas por los inhibi-
dores de la monoaminoxidasa B, por ejemplo, la enfermedad de
Alzheimer y la demencia senil.

25

65

Esta invención se refiere a derivados de benciloxilo de fórmula general



5 en donde

R¹ es halógeno;

R² es -C(O)NH₂, -C(NH₂)=N-OH, -C(O)CH₂Br, -
C(O)N(CH₃)OCH₃ ó -C(O)-alquilo inferior, ó es un
grupo hetero-arilo de 5 miembros, que contiene 2
ó 3 hétéro-átomos seleccionados del grupo formado
por N, O ó S, opcionalmente substituido con
alquilo inferior, NR'R" ó -C(O)R;

R es NR'R", alquilo inferior o alcoxilo inferior;

R'/R" son independientemente entre sí, hidrógeno o
alquilo inferior;

así como también sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención incluye los isómeros individuales de los
compuestos de fórmula I así como también mezclas racémicas y
no racémicas de los mismos.

20 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamen-
te aceptables, como isómeros individuales de los compuestos
de fórmula I, así como mezclas racémicas y no racémicas de
los mismos (de aquí en adelante: Compuesto Farmacéutico)
tienen actividad farmacológica y son útiles como productos

farmacéuticos. En particular, los Compuestos Farmacéuticos inhiben la actividad de la monoamina oxidasa B.

La monoamina oxidasa (MAO) es una enzima que contiene flavina y es responsable de la desaminación por vía oxidante de los monoamino neurotransmisores endógenos tales como la dopamina, serotonina, adrenalina o noradrenalina, y trazas de aminas, p. ej., la feniletilamina, así como también un número de amino xenobióticos. La enzima existe en dos formas MAO-A y MAO-B, codificadas por diferentes genes (A.W.Bach et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1988, 85, 4934-4938) y difieren en su distribución en los tejidos, estructura y especificidad del substrato. La MAO-A tiene una mayor afinidad para la serotonina, octopamina, adrenalina y noradrenalina, mientras que los substratos naturales para la MAO-B son la feniletilamina y la tiramina. La dopamina se cree que se oxida por ambas isoformas. La MAO-B está ampliamente distribuida en varios órganos incluyendo el cerebro (A.M: Cesura y A. Pletscher, *Prog. Drug Research* 1992, 38, 171.297). La actividad cerebral de la MAO-B parece aumentar con la edad. Este aumento ha sido atribuido a la gliosis asociada con el envejecimiento (C.J. Fowler et al., *J. Neural. Transm.* 1980, 49, 1-20). Adicionalmente, la actividad MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (P. Dostert et al., *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 555-561) y se ha descubierto que está altamente expresada en los astrocitos alrededor de las placas seniles (Saura et al., *Neuroscience* 1994, 70, 755-774). En este contexto, dado que la desaminación por vía oxidante de las

monoaminas primarias por las MAO produce NH_3 , aldehidos y H_2O_2 , agentes con toxicidad establecida o potencial, se sugiere que es racional para el empleo de inhibidores selectivos de la MAO-B para el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Parkinson. La inhibición de la MAO-B ocasiona una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y así la prolongación de la disponibilidad del neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas. Los procesos de degeneración asociados con la edad y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson pueden también ser atribuidas a un esfuerzo oxidativo debido a la actividad MAO aumentada y la consiguiente formación aumentada de H_2O_2 por la MAO-B. Por lo tanto, los inhibidores de la MAO-B pueden actuar tanto reduciendo la formación de radicales de oxígeno como elevando los niveles de monoaminas en el cerebro.

Dada la implicación de las MAO-B en los transtornos neurológicos mencionados más arriba, existe un considerable interés en obtener potentes y selectivos inhibidores que permitan un control sobre la actividad enzimática. La farmacología de algunos inhibidores conocidos de la MAO-B está descrita por ejemplo por D. Bentué-Ferrer et al., en *CNS Drugs* 1996, 6, 217-236. Mientras que una limitación principal de la actividad del inhibidor irreversible y no selectivo de MAO, es necesaria para observar precauciones dietéticas debido al riesgo de inducir una crisis de hipertensión cuando se ingiere la tiramina dietética, así como el potencial de interacciones con otras medicaciones (D.M. Gardner et al., *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 99-104), estos acontecimientos adversos son de

78

bb

menos importancia con inhibidores de MAO reversibles y selectivos, en particular de la MAO-B. Así, existe una necesidad de inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad y sin los adversos efectos secundarios típicos de los inhibidores irreversibles de las MAO con una baja selectividad para la enzima.

Los Compuestos Farmacéuticos son en consecuencia, útiles como inhibidores selectivos de la monoamina oxidasa B, p. ej., en el tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones en las cuales la actividad de la monoamina oxidasa B juega un papel o está implicada. Dichas condiciones incluyen en particular los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

Los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos incluyen la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria como el deterioro cognitivo suave, disminución cognitiva relacionada con la edad, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria asociado con la depresión o ansiedad, síndrome de Down, apoplejía, lesión cerebral traumática y trastorno del déficit de atención. Otras indicaciones tratables son la función cerebral restringida causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son el dolor agudo y crónico, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por el SIDA, lesiones en

69

los ojos, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones deficientes en glutamato, tales como p. ej., espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, episodios psicóticos, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión.

En una versión, el trastorno neurológico agudo y/o crónico es la enfermedad de Alzheimer. En otra versión, el
10 trastorno neurológico agudo y/o crónico es un deterioro cognitivo suave o la demencia senil.

El objeto de la presente invención es por lo tanto el de proporcionar compuestos que deben tener las ventajosas propiedades que se han mencionado más arriba. Se ha descubierto
15 que los compuestos de fórmula I de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran el potencial para ser inhibidores de la MAO-B altamente selectivos. Son además, objeto de la presente invención, los medicamentos basados sobre un compuesto de fórmula I de acuerdo con la
20 invención, un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como el empleo de los compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B, y respectivamente, el empleo para la
25 producción de los correspondientes medicamentos.

Las definiciones que siguen de términos generales empleados en la presente solicitud de patente, se aplican independientemente de si los términos en cuestión se aplican

solos o en combinación. Debe hacerse notar que cuando se emplean en la especificación y en la reivindicaciones anexas, las formas en singular "un" y "el" incluyen las formas en plural a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

5 El término "alquilo inferior" empleado en la presente solicitud significa radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia con 1 a 4 átomos de carbono, como p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo,
10 y similares.

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

"Alcoxilo inferior" significa el radical -O-R, en donde R es un radical alquilo inferior como se ha definido antes.
15 Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen, pero no están limitados a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

El término "heteroarilo de 5 miembros conteniendo 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados de grupo formado por N, O ó S" significa un sistema de anillo hétéroaromático, seleccionado
20 del grupo formado por [1.2.4]oxadiazolilo, 1,3-tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o isoxazolilo. Grupos preferidos son [1.2.4]oxadiazolilo, 1,3-tiazolilo o imidazolilo.

Sales "farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, que son
25 generalmente seguras, no tóxicas y ni biológicamente ni de otra forma indeseables, y que poseen la deseada actividad farmacéutica del compuesto de que proceden. Estas sales se derivan de un ácido o base inorgánico u orgánico.

Estas sales incluyen:

(1) sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y
5 similares, o formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido canfosulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-
10 hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetil-
15 acético, ácido 2,2,2-trifluoracético, y similares; ó

(2) sales formadas cuando el protón ácido presente en el compuesto del cual procede, o bien es reemplazado por un ión metal p. ej., un ión de metal alcalino, un ión alcalino térreo o un ión aluminio; o bien coordina con una base orgá-
20 nica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

25 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen la formas de adición de un disolvente (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfos) o la misma sal de adición ácida.

70

"Farmacéuticamente aceptable" como p. ej., un soporte farmacéuticamente aceptable, excipiente, etc., significa farmacológicamente aceptable y substancialmente no tóxico para el individuo al cual se administra el compuesto en particular.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedades o prolongar la supervivencia del individuo objeto de tratamiento.

10 Además, como se emplea en la presente, un mamífero en necesidad de tratamiento de un trastorno neurológico agudo y/o crónico significa un mamífero, p. ej., un humano que padece o está en riesgo de padecer un trastorno neurológico agudo y/o crónico.

15 Como se emplean en la presente, los términos "tratar" y "tratamiento", aplicados a un trastorno neurológico agudo y/o crónico, se refieren a métodos que mejoran lentamente, reducen o invierten dicho trastorno o cualesquiera síntomas asociados con dicho trastorno, que afligen habitualmente al
20 individuo, así como a los métodos que previenen que ocurra dicho trastorno o cualquier síntoma del mismo.

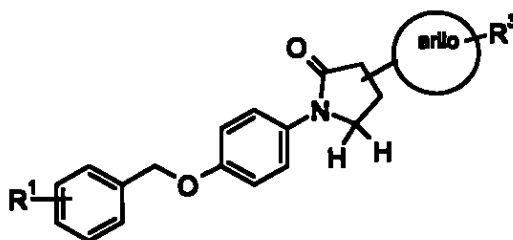
Entre los compuestos de la presente invención se prefieren ciertos compuestos de fórmula I ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Se prefieren además, compuestos de fórmula I en los cuales, R^2 es un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados del grupo formado por N, O ó S, opcionalmente substituido con R^3 el cual es alquilo

73

71

inferior, $-NR'R''$ ó $-C(O)R$. La siguiente estructura incluye tales compuestos.



5

IA

Compuestos de fórmula IA son, por ejemplo, los siguientes:

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirrolidin-2-ona,

Ester etílico del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

Amida del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(2-metil-tiazol-4-il)-pirrolidin-2-ona, ó

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(1H-imidazol-4-il)-pirrolidin-2-ona.

Otros compuestos de fórmula I son aquellos en los cuales R^2 es $-C(O)NH_2$, $-C(NH_2)=N-OH$, $-C(O)CH_2Br$, $-C(O)N(CH_3)OCH_3$ ó $-C(O)$ -alquilo inferior, por ejemplo:

Amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carboxílico,

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-hidroxi-5-oxo-pirrolidina-3-carboxamida,

Metoxi-metil-amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-

74

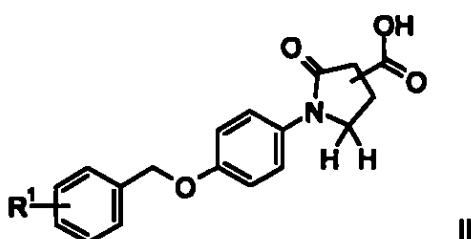
benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico, 6

(R)-4-acetil-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona.

Los presentes compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptable puede elaborarse por métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo por procedimientos descritos a continuación, el cual procedimiento comprende;

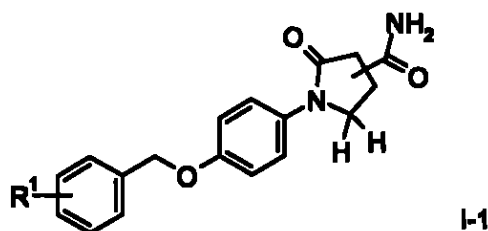
a) reacción de un compuesto de fórmula

10



con acetato de amonio en presencia de un reactivo de condensación como p. ej., CDI (1,1'-carbonil-diimidazol) para obtener un compuesto de fórmula

20

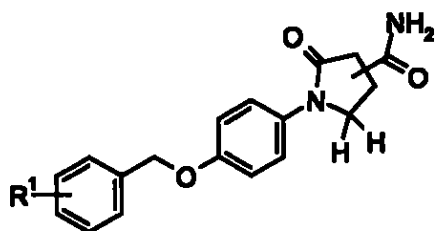


en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, 6

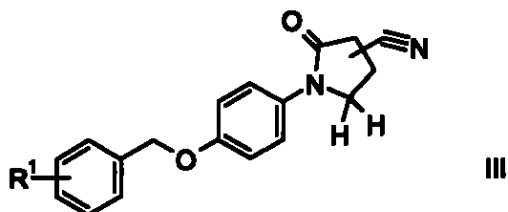
b) reacción de un compuesto de fórmula:

25

73



con cloruro de tionilo para obtener un compuesto de fórmula



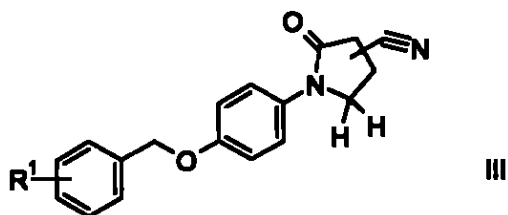
5

en donde R¹ tiene los significados descritos más arriba,

6

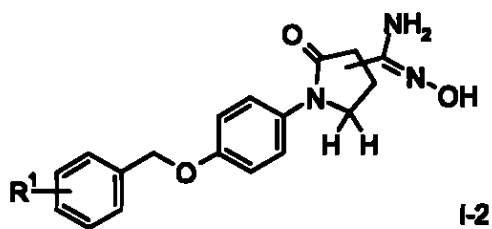
c) reacción de un compuesto de fórmula

10



con hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula

15

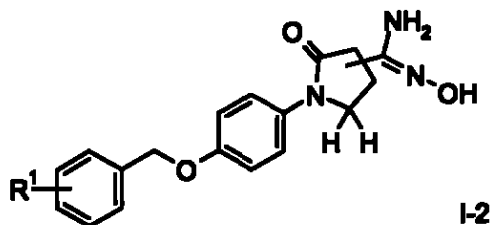


~~73~~

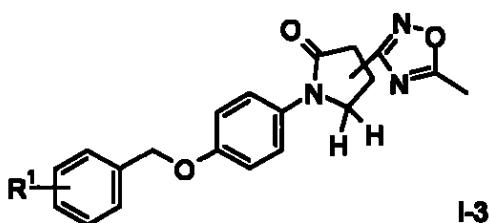
74

en donde R^1 tiene los significados descritos más arriba, o

d) reacción de un compuesto de fórmula

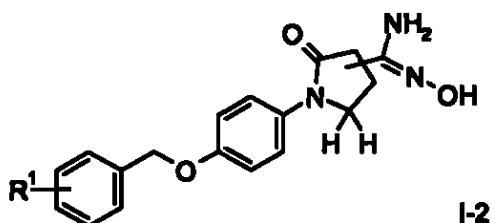


con cloruro de acetilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula



en donde R^1 tiene los significados dados más arriba, o

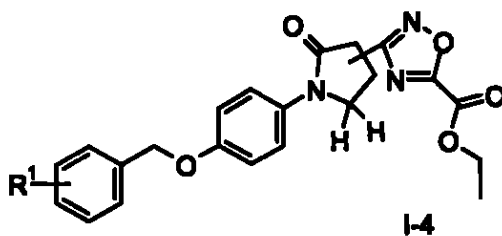
e) reacción de un compuesto de fórmula



con cloruro de etil oxalilo para obtener un compuesto de fórmula

72

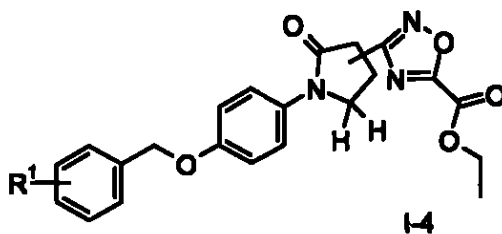
75



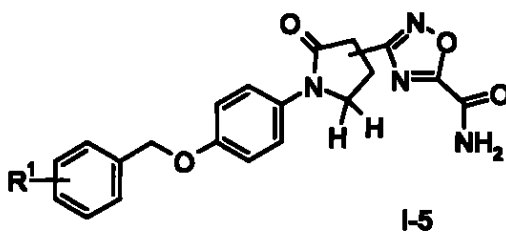
en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

f) reacción de un compuesto de fórmula

5



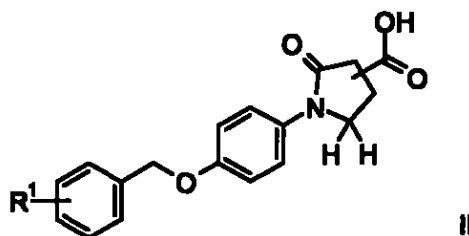
con NH₄OH para dar un compuesto de fórmula



10

en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

g) reacción de un compuesto de fórmula

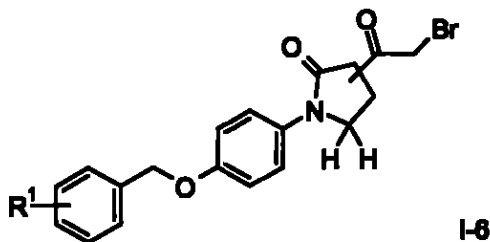


15

~~75~~

76

con cloruro de tionilo en presencia de N,N'-dimetil-formamida y trimetilsilildiazometano y HBr para obtener un compuesto de fórmula



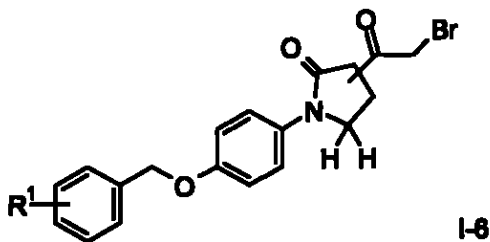
5

en donde R¹ tiene los significados descritos más arriba,

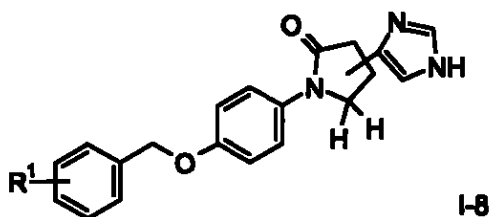
6

h) reacción de un compuesto de fórmula

10



con formamida para obtener un compuesto de fórmula



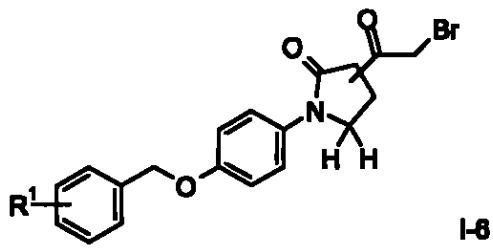
15

en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, 6

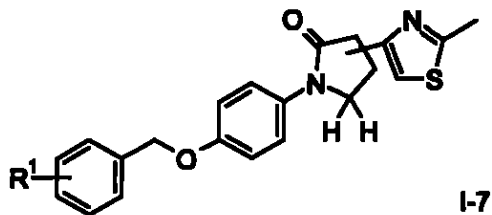
i) reacción de un compuesto de fórmula

~~79~~

77

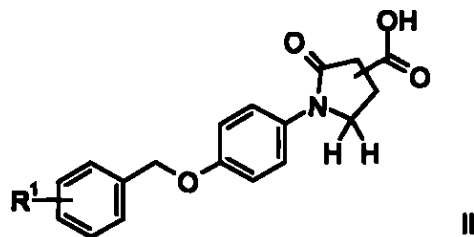


5 con tioacetamida en THF para obtener un compuesto de fórmula



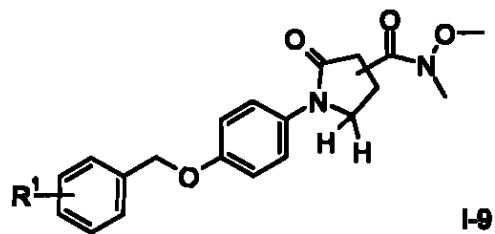
en donde R¹ tiene los significados dados más arriba, ó

10 j) reacción de un compuesto de fórmula



con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y CDI para obtener un compuesto de fórmula

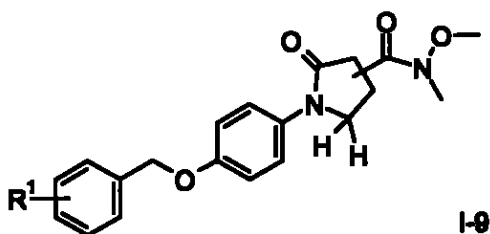
15



80

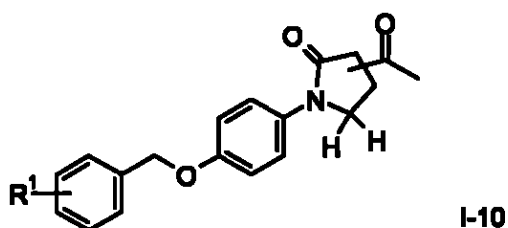
78

en donde R^1 tiene los significados dados más arriba, ó
k) reacción de un compuesto de fórmula



5

con MeMgBr en THF para dar un compuesto de fórmula



10

en donde R^1 tiene el significado dado más arriba, y, si
se desea,

conversión del compuesto de fórmula I obtenido, en sales
de adición ácidas farmacéuticamente activas.

15 De acuerdo con la presente invención, una posibilidad
para preparar compuestos de fórmula general I, se muestra en
los esquemas 1 y 2.

Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse por
reacción de un compuesto de fórmula II con 1,1'-carbonil-di-
20 imidazol (CDI) en N,N'-dimetilformamida (DMF) y añadiendo
acetato de amonio (esquema 1) para dar la correspondiente
amida de fórmula 1-1. El compuesto de nitrilo puede
prepararse a partir de la amida por deshidratación con un

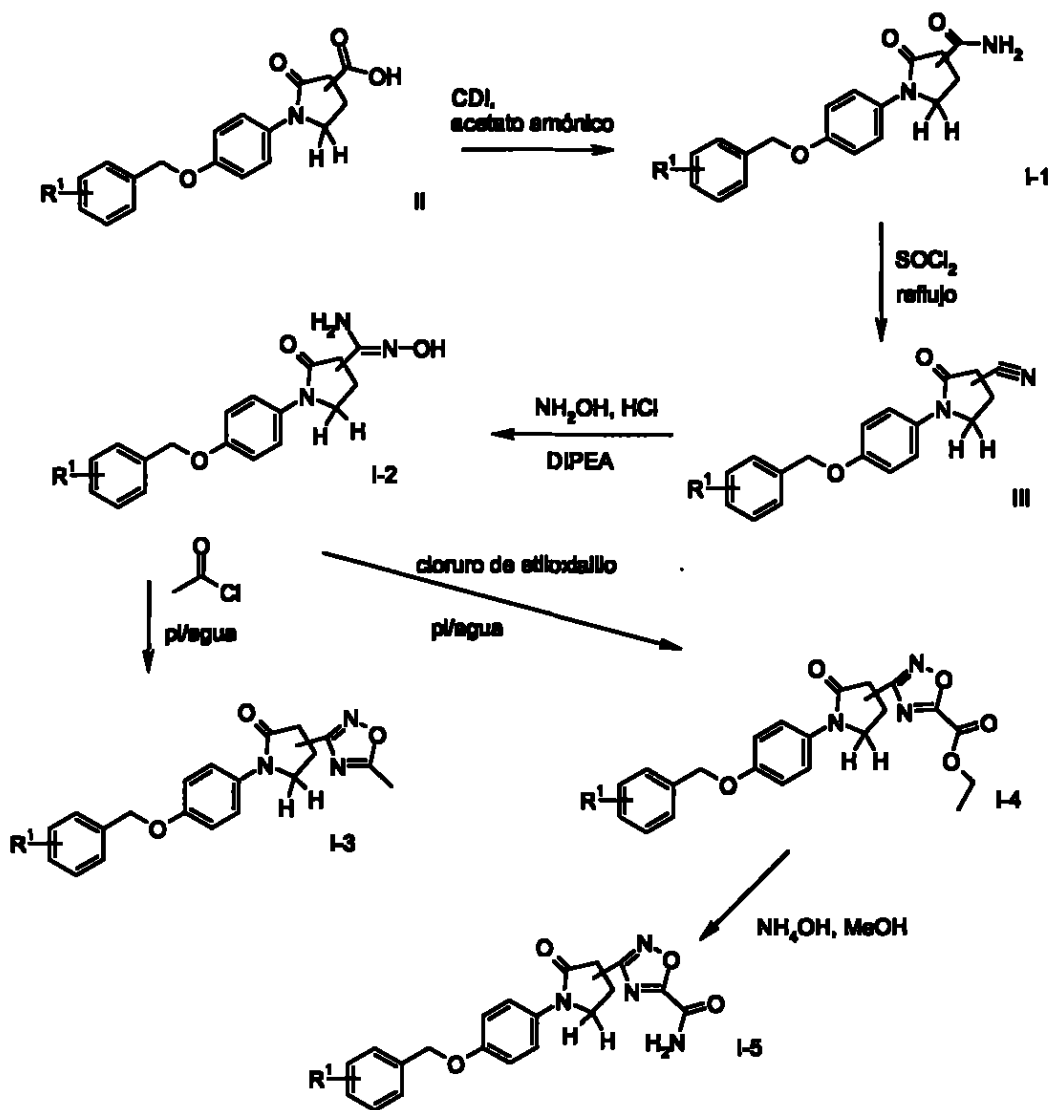
81

79

reactivo como el cloruro de tionilo de preferencia a 90°C. La
reacción del compuesto de fórmula III con el clorhidrato de
hidroxilamina en presencia de una base como la N,N-diiso-
propiletilamina da el necesario N-hidroxi-carboxamidina de
s fórmula I-2 la cual reacciona con cloruro de acetilo en
presencia de una base como la piridina para dar compuestos de
formula I-4 ó con cloruro de etil oxalilo para dar compuestos
de fórmula I-3. La correspondiente amida de fórmula I-5 podría
prepararse a partir del éster calentando con amoníaco en un
10 disolvente como el metanol.

Esquema 1

88



Los significados de R^1 son los mismos que se han dado más arriba.

Pueden obtenerse otros compuestos de fórmula general I por reacción de un compuesto de fórmula II con cloruro de tionilo en presencia de $\text{N,N}'$ -dimetilformamida catalítica para dar el cloruro de ácido intermedio, el cual reacciona con el trimetilsilildiazometano y ácido bromhídrico al 33% en ácido acético para dar el compuesto 2-bromo acetilo, I-6. Los compuestos de fórmula I en donde R^2 significa imidazol (I-8) pueden prepararse calentando a reflujo compuestos de fórmula

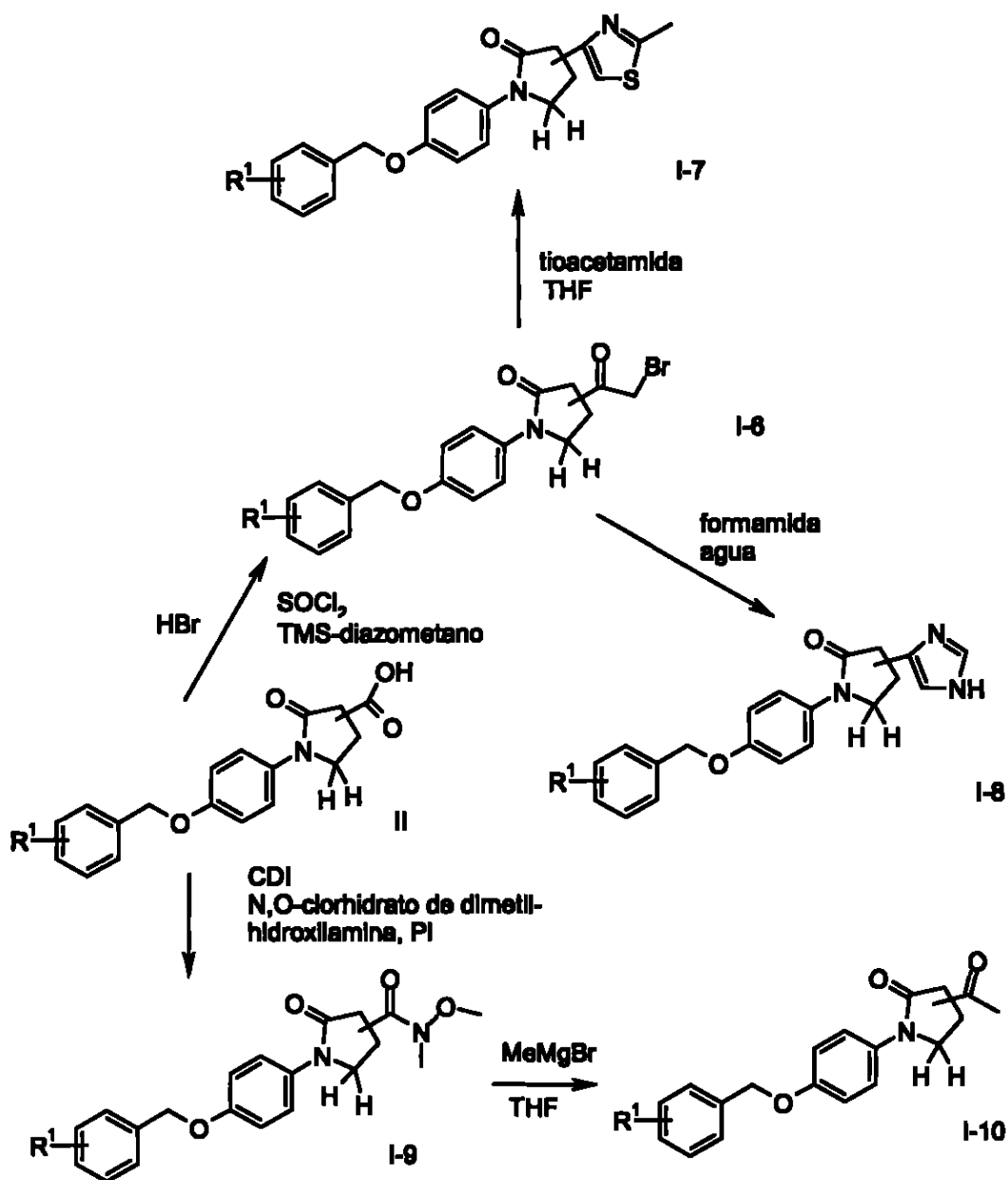
81

I-6 con formamida y agua. Los compuestos de fórmula I en donde R² significa tiazol (I-7) pueden prepararse calentando a reflujo compuestos de fórmula I-6 con tioacetamida en un disolvente como el tetrahidrofurano.

5 Otros compuestos de fórmula I en donde R² significa una amida, como la metoxi metil amida (I-9), pueden prepararse a partir del correspondiente ácido de fórmula II y el 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) en N,N'-dimetilformamida (DMF para dar un producto intermedio que reacciona con la corres-
10 pondiente amina como la metoxi metil amina. La metoxi metil amina I-9 reacciona con nucleófilos como el bromuro de alquilmagnesio, p. ej., bromuro de metilmagnesio, para dar la correspondiente cetona de fórmula I-10.

84

Esquema 2



5 El sustituyente R¹ tiene los significados dados más arriba.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse fácilmente de acuerdo con los métodos ya conocidos per se y tomando en consideración la
10 naturaleza del compuesto que hay que convertir en una sal.

Los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básico de fórmula I. Los compuestos que contienen los metales alcalino o metales alcalino-térreos, por ejemplo el sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos, son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables o compuestos de carácter ácido.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, como ya se ha mencionado más arriba, inhibidores de la monoamina oxidasa B, y pueden emplearse para el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales los inhibidores de la MAO-B podrían ser beneficiosos. Estas incluyen los trastornos neurológicos agudos y crónicos, trastornos cognitivos y déficits de memoria. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo los procesos degenerativos traumáticos o crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer, otros tipos de demencia, deterioro cognitivo mínimo o enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen las enfermedades psiquiátricas tales como la depresión, ansiedad, ataque de pánico, fobia social, esquizofrenia, trastornos de la comida y metabólicos tales como la obesidad así como también la prevención y tratamiento de síndromes de abstinencia inducidos por el

abuso de alcohol, nicotina y otras drogas de adicción. Otras indicaciones tratables pueden ser el síndrome de deficiencia al estímulo (G.M. Sullivan, solicitud de patente internacional n° WO 01/34172 A2), neuropatía periférica causada
5 por la quimioterapia del cáncer (G. Bobotas, solicitud de patente Internacional n° WO97/33572 A1), 6 el tratamiento de la esclerosis múltiple (R.Y.Harris, solicitud de patente Internacional n° WO 96/40095 A1) y otras enfermedades neuroinflamatorias.

10 Se ensayó la actividad farmacológica de los compuestos empleando el siguiente método:

La actividad farmacológica de los Compuestos Farmacéuticos puede demostrarse p. ej., como sigue:

Los ADNc que codifican las MAO-A y MAO-B humanas se
15 transfectaron transitoriamente dentro de células EBNA empleando el procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology ("Citotecnología") 15:1-13 (1998)]. Después de la transfección, las células se
homogeneizaron por medio de un homogeneizador Politron en 20
20 mM de tampón Tris HCl, pH 8,0, conteniendo 0,5 mM de EGTA y 0,5 mM de fluoruro de fenilmetansulfonilo. Las membranas de las célula se obtuvieron mediante centrifugación a 45.000 x g y después de dos pasos de lavado con 20 mM de tampón Tris HCl, pH 8,0 conteniendo 0,5 mM de EGTA, las membranas fueron
25 eventualmente resuspendidas en el tampón mencionado más arriba y se almacenaron alícuotas a -80°C hasta que se utilizaron.

La actividad enzimática de las MAO-A y MAO-B se ensayó

en placas de 96 pocillos empleando un ensayo espectrométrico adaptado del método descrito por Zhou y Panchuk-Voloshina [Analytical Biochemistry ("Bioquímica analítica") 253:169-174 (1997)]. En resumen, se incubaron alícuotas de membrana en
5 0,1 M de tampón de fosfato de potasio, pH 7,4 durante 30 minutos a 37°C con o sin varias concentraciones de los compuestos. Después de este período de tiempo, dio comienzo la reacción enzimática con la adición de la tiramina del sustrato de la MAO juntamente con 1 U/ml de peroxidasa de
10 rábano silvestre (Roche Biochemicals) y 80 µM de N-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina (Amplex Red, Molecular Probes ("Sondas moleculares")). Las muestras se incubaron de nuevo durante 30 minutos a 37°C hasta un volumen final de 200 µl y a continuación se determinó la absorbancia a una longitud de
15 onda de 570 nm empleando un lector de placas SpectraMax (Molecular Devices) ("dispositivos moleculares"). La absorbancia de fondo (no específica) se determinó en presencia de 10 µM de clorgilina para la MAO-A, ó 10 µM de L-deprenil para la MAO-B.

20 Se determinaron los valores de IC₅₀ a partir de las curvas de inhibición obtenidas empleando nueve concentraciones del inhibidor por duplicado, ajustando los datos a una ecuación logística de cuatro parámetros empleando un programa de ordenador.

25 Los compuestos de la presente invención son inhibidores específicos de la MAO-B. Los valores IC₅₀ de los compuestos de fórmula I medidos en el ensayo descrito más arriba, están en el margen de 1 µM ó menos, e idealmente 0,1 µM ó menos. La

88

86

tabla que sigue a continuación muestra valores ejemplares de IC_{50} de compuestos de fórmula I en una de sus formas enantioméricas:

		MAO-B humana
5	Ejemplo	$[IC_{50} (\mu M)]$
	3	0,018
	4	0,016
	5	0,043
	6	0,429
10	8	0,387
	9	0,187
	10	0,392
	11	0,011

Pueden emplearse los Compuestos Farmacéuticos como
15 medicamentos p. ej., en forma de preparaciones farmacéu-
ticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse
oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos
recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda,
soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la
20 administración puede efectuarse también por vía rectal, p.
ej., en forma de supositorios o parenteralmente p. ej., en
forma de soluciones para inyección.

Los compuestos farmacéuticos pueden procesarse con
cargas inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente inertes,
25 para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden
emplearse, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo,
talco, ácido esteárico o sus sales y similares, p. ej., como
tales cargas para comprimidos, comprimidos recubiertos,

89

grageas y cápsulas de gelatina dura. Cargas adecuadas para cápsulas de gelatina blanda son p. ej., aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa no es
5 necesaria habitualmente sin embargo, ninguna carga, en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Cargas adecuadas para la producción de soluciones y jarabes son p. ej., agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Pueden emplearse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles,
10 glicerina, aceites vegetales y similares, para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero por regla general, no son necesarios. Cargas adecuadas para supositorios son p. ej., aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles
15 semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes
20 enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto a las necesidades individuales de cada caso particular. En general, la dosis efectiva para la
25 administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, de preferencia una dosis de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano con un peso alrededor de 70 kgs está en consecuencia

90

entre 0,7-1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día. 88

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustración de la invención. No deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención sino simplemente como representativos de la misma.

Ejemplo 1

Amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico.

10 Se disolvió el ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (1,5 g, 0,005 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra en atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (1,4 g, 0,009 moles) a la mezcla y la reacción se agitó durante una
15 hora mientras la temperatura aumentó de 0°C a temperatura ambiente. Se añadió acetato de amonio (5,6 g, 0,073 moles) y la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió agua gota a gota a la mezcla con lo que se formó un precipitado. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó
20 al vacío para dar 1,36 g (0,0041 moles, 91% de la teoría) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM (me) = 329,3 (M.)⁺.

Ejemplo 2

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carbonitrilo.
25

Se calentó a reflujo una mezcla de la amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,400 g, 0,001 moles) y cloruro de tionilo (2,3 ml,

89

0,032 moles), en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de tetrahidrofurano, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel empleando una mezcla 2:3 de acetato de etilo y hexano como eluyente. Las fracciones del producto se concentraron a sequedad para dar (0,106 g, 28% de la teoría) de un aceite de color pardo claro. EM (m/e) = 311,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

10 (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-hidroxi-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamidina.

Se disolvieron (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carbonitrilo (0,211 g, 0,001 moles) e hidrocloruro de hidroxilamina (0,047 g, 0,001 moles), en etanol (4 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,001 moles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante tres horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano y se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel empleando una mezcla 19:1 de diclorometano y metanol como eluyente para dar (0,220 g, 94% de la teoría) de un aceite de color amarillo. EM (m/e) = 344,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

25 (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirrolidin-2-ona

Se disolvió (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-hidroxi-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamidina (0,020 g, 0,58 mmoles) en una mezcla de 0,4 ml de piridina y se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,01 ml, 0,116 mmoles) a 0°C. A

92

continuación, la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió agua con hielo y la mezcla se agitó durante una hora. La extracción con una solución saturada de cloruro de amonio y diclorometano dio el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel empleando una mezcla 19:1 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,0197 g, 92% de la teoría). EM (m/e) = 368,4 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 5

Ester etílico del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Se disolvió (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-hidroxi-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida (0,020 g, 0,58 mmoles) en una mezcla de 0,4 ml de piridina y se añadió lentamente cloruro de etiloxalilo (0,01 ml, 0,116 mmoles) a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó a 70°C durante media hora. Se añadió agua helada y la mezcla se agitó durante una hora. La extracción con una solución saturada de cloruro de amonio y diclorometano dio el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel empleando una mezcla 2:1 de acetato de etilo y hexano como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,019 g, 77% de la teoría).

25

EM (m/e) = 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Amida del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

93

91

Se disolvió éster etílico del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,110 g, 0,25 mmoles) en 3,5 ml de amoníaco (solución 2M en metanol). La mezcla resultante se
5 agitó a 50°C durante media hora. La mezcla se enfrió a 0°C con lo que precipitó un sólido. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con hexano y se secó al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se calentó a reflujo. Se añadió éter dietílico y la suspensión se enfrió a
10 0°C y se filtró obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,045 g, 44% de la teoría). EM (m/e) = 397,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

(R)-4-(2-bromo-acetil)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-
15 pirrolidin-2-ona

Se disolvió el ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,204 g, 0,62 mmoles) en una mezcla de diclorometano (4 ml), cloruro de tionilo (0,15 ml, 2,1 mmoles) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante media hora
20 a temperatura ambiente para formar un cloruro de ácido intermedio. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en tolueno, se concentró al vacío y se secó. El aceite resultante se
25 disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió trimetilsilil-diazometano (2M en hexano) (1,55 ml, 3,1 mmoles) en atmósfera de argón. La solución resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante media hora hasta que pudo observarse la diazocetona. Después de enfriar la mezcla de

94

92

reacción a 0°C, se añadió gota a gota ácido bromhídrico (33% en ácido acético) (0,71 ml, 4 mmoles). La solución oscura resultante se agitó durante media hora a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio (5 ml) y la mezcla
5 se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron a sequedad para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel empleando una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano como eluyente para obtener el compuesto del
10 título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,067 g, 67,5% de la teoría).

EM (m/e) = 407,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(2-metil-tiazol-4-
15 il)-pirrolidin-2-ona

Se disolvió (R)-4-(2-bromo-acetil)-1-[4-(3-fluor-bencil-oxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona (0,040 g, 0,098 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) y se añadió tioacetamida (0,007 g, 0,098 mmoles), y la mezcla se agitó a 40°C durante 24 horas.
20 El tetrahidrofurano se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel empleando primero una mezcla 1:1 y a continuación una mezcla 4:1 de acetato de etilo y hexano como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo
25 claro (0,030 g, 80% de la teoría).

EM (m/e) = 383,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

(R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-4-(1H-imidazol-4-
il)-pirrolidin-2-ona

95

Se disolvió (R)-4-(2-bromo-acetil)-1-[4-(3-fluor-bencil-oxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona (0,050 g, 0,123 mmoles) en agua (0,1 ml) y se añadió formamida (0,6 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. Se añadió HCl 2M y la mezcla se
5 extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa (10%) de hidróxido de sodio (pH 7-8) y se extrajo de nuevo con acetato de etilo para dar un material crudo que se sometió a una cromatografía sobre
10 silica gel empleando una mezcla 19:1 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron 0,011 g (25% de la teoría) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

EM (m/e) = 352,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

15 **Metoxi-metil-amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-bencil-oxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico.**

Se disolvió el ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,200 g, 0,001 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra en atmósfera de argón y la
20 solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (1,108 g, 0,001 moles) a la mezcla y la reacción se agitó durante una hora mientras la temperatura aumentaba de 0°C a temperatura ambiente. Después de la adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,063 g, 0,001 moles) y piridina
25 (0,053 ml, 0,001 moles) la reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y ácido clorhídrico (0,1 N) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato

94

de sodio (1 M) y se extrajo de nuevo con acetato de etilo para dar 0,225 g (99% de la teoría). El producto crudo obtenido de esta manera se empleó en el próximo paso sin posterior purificación. EM (me) = 373,4 (M.)⁺.

5 **Ejemplo 11**

(R)-4-acetil-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona.

Se disolvió metoxi-metil-amida del ácido (R)-1-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,050 g, 0,143 mmoles) en atmósfera de argón en tetrahidrofurano (1 ml) y se añadió bromuro de metil magnesio (0,188 mmoles, 0,063 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante dos horas. Se añadió agua a 0°C y la mezcla se agitó durante una hora. La extracción con acetato de etilo dio un
15 residuo el cual después de la cromatografía sobre silica gel empleando una mezcla 9:1 de acetato de etilo y ciclohexano como eluyente dio 0,040 g (91% de la teoría) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EM: m/e = 328,4 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo A**

Se elaboraron comprimidos de la siguiente composición en una forma convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	100
25 Lactosa en polvo	95
Almidón blanco de maíz	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10

~~92~~

95

Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

Ejemplo B

Se elaboraron comprimidos de la siguiente composición en
una forma convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón blanco de maíz	64
10 Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilalmidón de Na	20
Estearato de magnesio	4
Peso del comprimido	<u>400</u>

Ejemplo C

15 Se elaboraron cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	50
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
20 Talco	5
Estearato de magnesio	1
Peso de la cápsula llena	<u>150</u>

El ingrediente activo con un tamaño adecuado de
partícula, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina
25 talina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamiza y a
continuación se le añaden el talco y el estearato de
magnesio. La mezcla final se llena en cápsulas de gelatina
dura de tamaño adecuado.

~~98~~

Ejemplo D

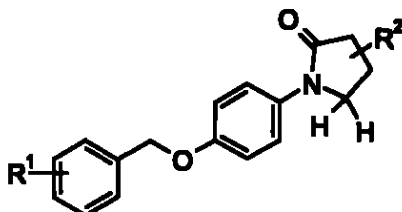
Una solución para inyección puede tener la siguiente composición y se prepara de la manera habitual:

	Substancia activa	1,0 mg
5	HCl 1N	20,0 µl
	Acido acético	0,5 mg
	NaCl	8,0 mg
	Fenol	10,0 mg
	NaOH 1N	c.s. para pH 5
10	H ₂ O	c.s. para 1 ml

97

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



en donde

R¹ es halógeno;

R² es un grupo heteroarilo de 5 miembros, que contiene 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O ó S, opcionalmente substituido con R³ en donde R³ es alquilo inferior, NR'R" ó -C(O)R;

R es NR'R", alquilo inferior o alcoxilo inferior;

R'/R" son independientemente, hidrógeno o alquilo inferior; así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales son:

(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirrolidin-2-ona,

Ester etílico del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

Amida del ácido 3-{(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico,

(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-4-(2-metil-tiazol-4-il)-pirrolidin-2-ona ó

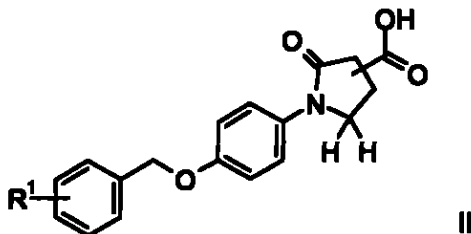
700

98

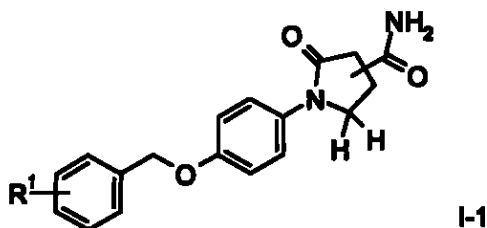
(R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-4-(1H-imidazol-4-il)-pirrolidin-2-ona.

3. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende:

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

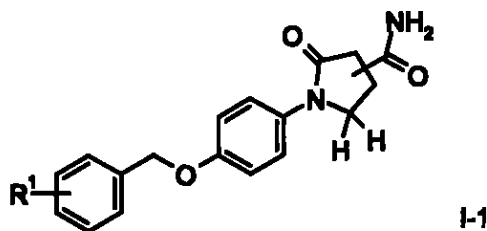


10 con acetato de amonio en presencia de un reactivo de condensación como p. ej., CDI (1,1'-carbonil-diimidazol) para dar un compuesto de fórmula



15 en donde R¹ es como se describió anteriormente, ó

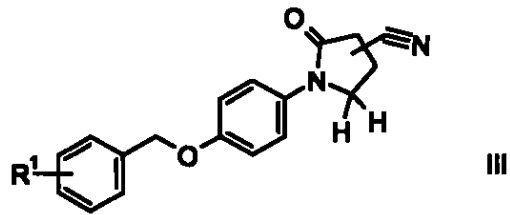
b) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20 con cloruro de tionilo para dar un compuesto de fórmula

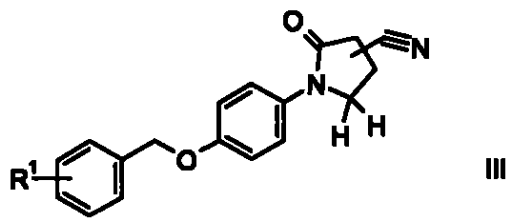
70x

99

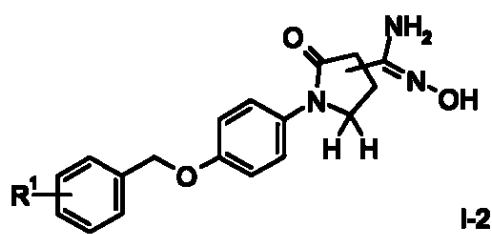


en donde R^1 es como se describió anteriormente, ó

s c) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



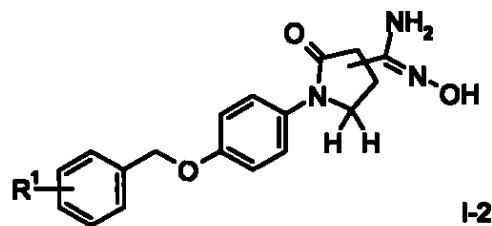
con hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula



10

en donde R^1 es como se describió anteriormente, ó

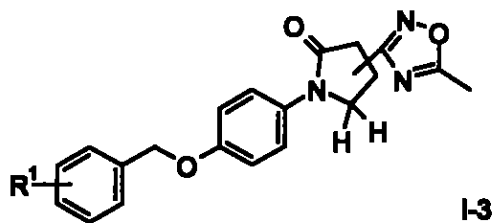
d) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



13

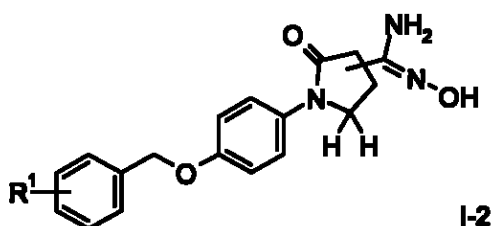
702

con cloruro de acetilo en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula

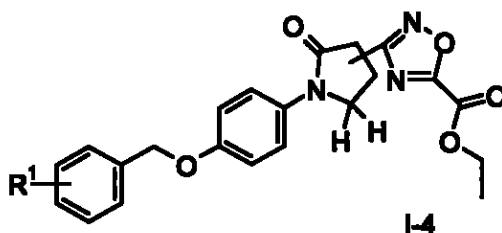


5 en donde R¹ es como se describió anteriormente, ó

e) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



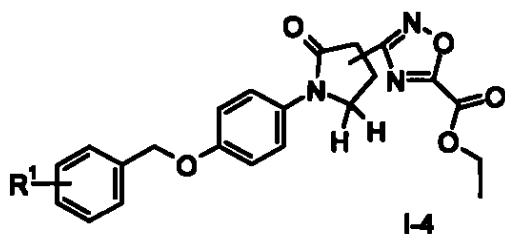
10 con cloruro de etiloxalilo para dar un compuesto de fórmula



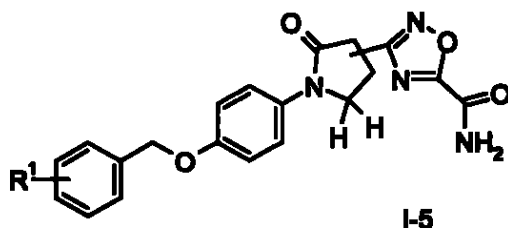
en donde R¹ es como se describió anteriormente, ó

15

f) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

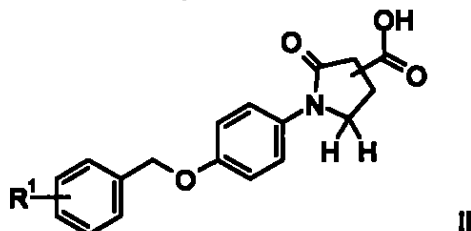


con NH_4OH para dar un compuesto de fórmula

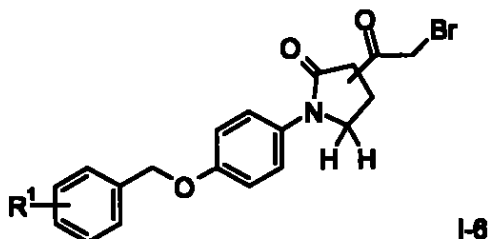


en donde R^1 es como se describió anteriormente, ó

g) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con cloruro de tionilo, en presencia de N,N'-dimetil-
formamida y trimetilsilildiazometano y HBr para dar un
compuesto de fórmula

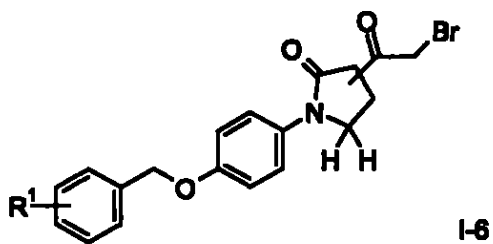


en donde R^1 es como se definió anteriormente, ó

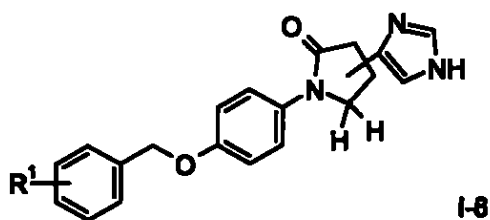
15

h) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

102



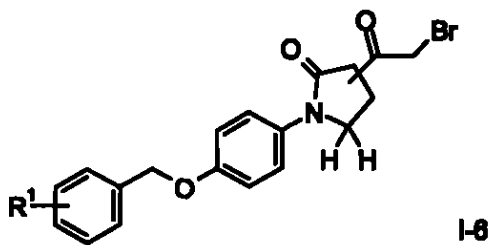
con formamida para dar un compuesto de fórmula



5

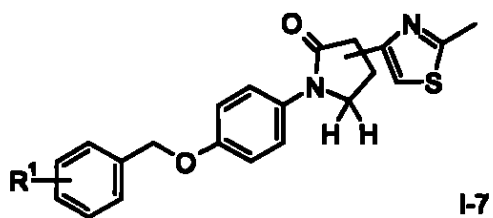
en donde R^1 es como se definió anteriormente, 6

i) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10

con tioacetamida en THF para dar un compuesto de fórmula

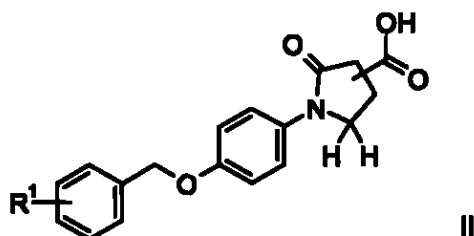


15

en donde R^1 es como se definió anteriormente, 6

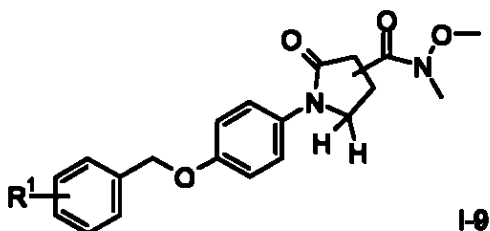
j) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

105



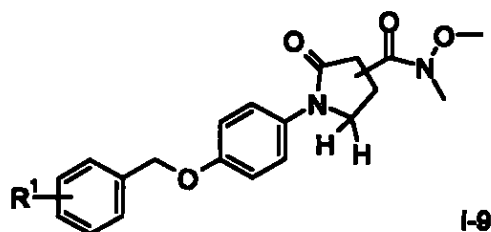
con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y CDI para dar un compuesto de fórmula

5

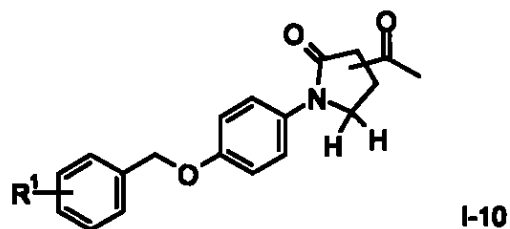


en donde R¹ es como se definió anteriormente, 6
k) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula

10



con MeMgBr en THF para dar un compuesto de fórmula



15

en donde R¹ es como se definió anteriormente, y si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido, en sales

104

de adición de ácido farmacéuticamente activas.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que haya sido fabricado mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3.

5. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

6. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y la prevención de enfermedades que son mediadas por los inhibidores de la monoamina oxidasa B.

7. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de enfermedades.

25

1702

105

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-23-033
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22586

Declaración

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

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 14-06-2005 (día catorce de junio de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 152

(firma: ilegible)

Notario Público

De. Peter Kuster
Apoderado y Notario
Peterskirchplatz 23
Postfach
CH-4001 Basel

T08

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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

Certificado

5. en Basilea
6. el día 15 de junio de 2005
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad
8. No. 5611/9315
9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de la Ciudad
de Basilea
10. Firma (ilegible)
Ruedi Eggs

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ENE 24 A 10 52
LLOO
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRANSMISORA OFICIAL
C.R. 2177/RD MIN JUSTICIA

NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Anita Escobar
555695
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Caso 22586

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Rosa Maria Rodríguez-Sarmiento, química, ciudadano española
Klingelbergstrasse 87
CH-4056 Basel, Suiza

Wolfgang Wostl, químico, ciudadano alemán
Im Strick 2
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Reny Wyler, químico, ciudadano suizo
Brandschenkestrasse 168
CH-8002 Zuerich, Suiza

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

Derivados de bencilloxilo como Inhibidores de la MAO B

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

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	02.08.2004	04103710.2

3

710

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

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

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

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

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

**Firmado en Basilea, Suiza
el 16 de agosto de 2004**

(firma: ilegible)	Rosa Maria Rodríguez-Sarmiento
(firma: ilegible)	Wolfgang Wostl
(firma: ilegible)	Reny Wyler

Se requiere legalización

Legalización

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

Rosa Maria Rodríguez-Sarmiento
Wolfgang Wostl, Reny Wyler,
todos químicos

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

Basilea, Suiza - 1 SEP 2004
No. 14'778

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

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de enero de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL:
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

5

112

Colombia

Case 22586

Declaration

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

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

d, this 14-06-2005 (fourteenth day of June two thousand five)

Dr. P. Kuster
Notar

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

Leg. Prot. 2005 No. 152

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. jur.**P. Kuster*3. in his/her function as *Notar*4. and certified by the seal of the *Basel*

Certified

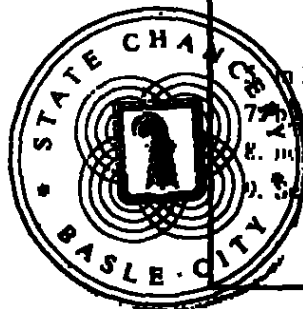
6. on **15. Juni 2005**

in Basel (Bâle)

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

8. No. *564/9245*

9. Seal/stamp:

10. Signature: *Ruedi Eggs**Ruedi Eggs*

Assignment

III

I/WE, the undersigned

Rosa Maria Rodríguez-Sarmiento, chemist, a Spanish citizen
~~Missionstrasse 33~~ Klingelbergstrasse 87
~~CH-4055 Basel, Switzerland~~ CH-4056 Basel, Switzerland

Wolfgang Wostl, chemist, a German citizen
 Im Strick 2
 D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Rene Wyler, chemist, a Swiss citizen
 Brandschenkestrasse 168
 CH-8002 Zuerich, Switzerland

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

Benzyloxy derivatives as MAO B inhibitors

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

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	02.08.2004	04103710.2

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

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

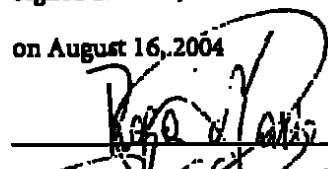
The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

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

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

Signed at Basel, Switzerland

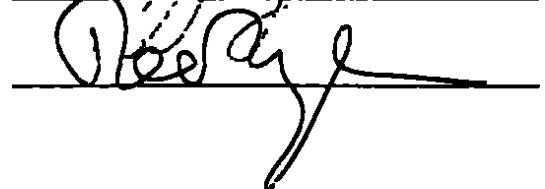
on August 16, 2004



Rosa Maria Rodríguez-Sarmiento



Wolfgang Wostl



Rene Wyler

Legalization required

THK

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

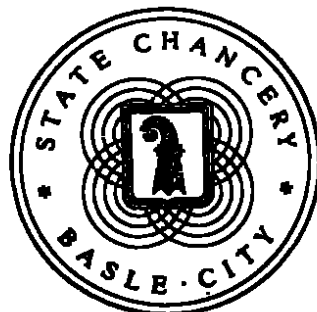
Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento,
Wolfgang Wostl, Rene Wyler,
all chemists

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

Basle, Switzerland - 1 Sep. 2004

No. 14'778

Fischer
Heldi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basel-City

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 65
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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

113

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 116

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	07 9306
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008143
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2990
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

03 MAYO 2007

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

adpa11