

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

128
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128701- -00003-0000

Fecha: 2009-07-28 13:02:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYI Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 07.128.701

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"DERIVADOS DE BENZOTIAZOL-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS"

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS**

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, **LUIS PATIÑO LEYVA**, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago No. 09- 54.746 de Julio 27 de 2009, correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

Señor Jefe,

Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P.A. No. 2.698 del C. S. J.
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 610 7420

Bogotá, 27 de Julio 2009
LPL/gcb/P20172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128701-00003-0000

Fecha 2009-07-28 13:02:41 Dep 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(YU) Lvs: 379 FASENACIONALII
Act 538 PLICION Fojos. 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 54,746
FECHA : JULIO 27 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Yr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112282026	27/07/2009	2,562,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. REGISTRO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
	TOTAL :	5 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL CLIENTE NO. _____



DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-128701

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **600** DE

FECHA **30 DE ENERO DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **29 DE ABRIL DE 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X

Efficient and selective deprotection method for *N*-protected 2(3*H*)-benzoxazolones and 2(3*H*)-benzothiazolones

Pascal Carato,^{a,*} Saïd Yous,^a Didier Sellier,^a Jacques H. Poupaert,^b Nicolas Lebegue^a and Pascal Berthelot^a

^aLaboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, EA 1043, 3, rue du Professeur Layousse, BP 83, 59006 Lille cedex, France

^bLaboratory of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, UCL, Avenue Emmanuel Mouvier, 73, B-1200 Brussels, Belgium

Received 25 May 2004; accepted 19 August 2004

Available online 22 September 2004

Abstract—Cyclic carbamate flanked with heterocyclic or aliphatic moieties are frequently used in medicinal chemistry. The synthesis of derivatives bearing a free NH often requires the use of a protection method. A literature search reveals very few protection/deprotection methods for cyclic carbamates. In this paper, we described different methods applicable to 2(3*H*)-benzoxazolone and 2(3*H*)-benzothiazolone © 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

2(3*H*)-Benzoxazolones and 2(3*H*)-benzothiazolones derivatives have attracted considerable attention as a result of their medicinal properties. Several potentially useful drugs and pharmacological tools based on these pharmacophores have been developed in recent years.^{1–6} *N*-methyl-2(3*H*)-benzoxazolones and 2(3*H*)-benzothiazolones have been largely used in medicinal chemistry, but surprisingly their *N*-H homologues are less accessible although in many cases, a free *N*(3)-H group is an essential structural requirement for activity and receptor selectivity of these 2(3*H*)-benzazolones derivatives. Moreover, the NH heterocycle can serve as a pivotal structure for the constitution of a library *N*-derivatized analogues.

Indeed, in many cases encountered in our own research, reactions that are successful in the *N*-methyl series cannot be applied in the *N*-H series. C(6)-formylation,^{7,8} C(6)-tributyltin derivatization, photohalogenation,⁹ crotonisation, etc.^{10,11} Obviously, the use of *N*-protected 2(3*H*)-benzazolones are in order for the success of these reactions. However, close inspection of the literature reveals very few indications concerning protecting groups of cyclic carbamates that can be easily introduced and subsequently smoothly removed. Indeed, benzyl protecting group¹² was found in this series of heterocycle but reaction of

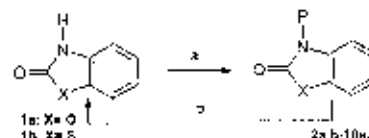
formylation, acylation or the cleavage of *N*-benzyle derivative with NBS, AIBN could induced secondary products. Therefore, in an effort to fill this gap, we explored various protecting groups and examined their ease of deprotection.

2. Results and discussion

2.1. Protection/deprotection of cyclic carbamate on phenyl ring (1a,b) via different methods

The compounds **2a,b–10a,b**, in Scheme 1, were synthesized by methods A or B, according the reagent desired, with 2(3*H*)-benzoxazolone (**1a**) or 2(3*H*)-benzothiazolinone (**1b**). Various deprotection methods, described in Table 1, were then tested.

As expected, deprotection of derivatives **2a** and **2b** did take place under mild acid (methods C and D), basic (method F)

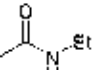
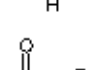
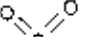
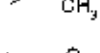
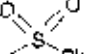
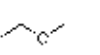
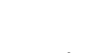
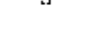
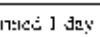
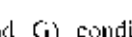
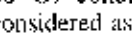


Scheme 1. Protection and deprotection of 2(3*H*)-benzazolones derivatives (**2a,b–10a,b**) via different methods: (a) method A: CIP (P: COR or SO₂R), Bu₄NBr, K₂CO₃, CH₂Cl₂; method B: CIP (P: MOM or MEM), N₂CO₃, DMF (b) method C: TFA; method D: HCl (2 N (3 équiv), MeOH; method E: TiCl₄ (2 équiv), CH₂Cl₂; method F: KOH (3 équiv), MeOH; method G: Bu₄NF (1 M in solution in THF, 3 équiv), THF.

Keywords: 2(3*H*)-Benzoxazolone; 2(3*H*)-Benzothiazolone; Protecting groups.

* Corresponding author. Tel.: +33-3-20964040; fax: +33-3-20-964913; e-mail: pcarato@pharmc.univ-lille2.fr

Table 1. results of deprotection attempts of 2(3H)-benzoxazolones derivatives (2a,b–10a,b)

Entry	X	Protecting groups	TFA (C)	HCl–MeOH (D)	TiCl ₄ –CH ₂ Cl ₂ (E)	KOH–MeOH (F)	Bu ₄ NF–THF (G)
2a	O		1 h rt (85%)	2 h rt (79%)	N	0.5 h rt (80%)	1 h rt (91%)
2b	S		1 h rt (81%)	1.5 h rt (89%)	N	0.5 h rt (68%)	1 h rt (95%)
3a	O		N	N	N	0.5 h rt (20%)	1 h rt (95%)
3b	S		N	N	N	0.5 h rt (91%)	1 h rt (97%)
4a	O		N	N	N	0.5 h rt (78%)	0.25 h rt (98%)
4b	S		N	N	N	0.5 h rt (94%)	0.25 h rt (95%)
5a	O		N	N	N	0.5 h rt (39%)	0.25 h rt (89%)
5b	S		N	N	N	0.5 h rt (90%)	0.25 h rt (94%)
6a	O		N	N	2 h rt (91%)	0.5 h rt (20%)	0.5 h rt (96%)
6b	S		N	N	2 h rt (86%)	0.5 h rt (95%)	0.5 h rt (98%)
7a	O		N	N	N	0.5 h rt (10%)	0.5 h rt (96%)
7b	S		N	N	N	0.5 h rt (90%)	0.5 h rt (92%)
8a	O		N	N	N	Ring opening	1 h rt (93%)
8b	S		N	N	N	N	1 h rt (97%)
9a	O		4 h reflux (92%)	N	N	N	N
9b	S		4 h reflux (96%)	N	N	N	N
10a	O		4 h reflux (95%)	N	N	N	N
10b	S		4 h reflux (97%)	N	N	N	N

N: Unsuccessful test performed 1 day at room temperature and then 1 day at reflux; rt: room temperature.

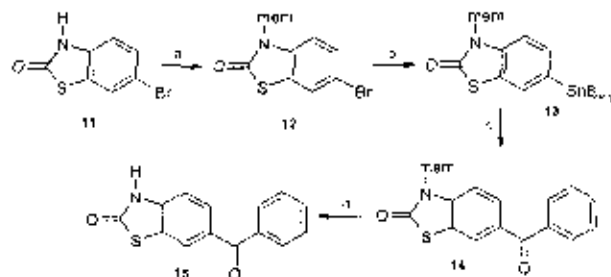
and neutral (method G) conditions and therefore the *N*-acetyl cannot be considered as a good protecting group. Compounds 3a,b–5a,b and 7a,b, respectively with COPh, CONHEt, CO₂Et and SO₂Me, resisted in acid medium (methods C, D and E). Application of the method F, in basic media, to the compounds 3b–5b and 7b give the desired derivative 1b with good yield (90–95%), but in the 2(3H)-benzoxazolone series (3a–5a and 7a) we observed that deprotected compounds were accompanied by important amounts of ring opening products (such as 2-aminophenol) which reduced the yield (10 to 78%). Deprotection method G, for compounds 3a,b–5a,b and 7a,b, with Bu₄NF in THF,^{13,14} however gives excellent yields (89–98%).

Compound 6a,b (Cbz protected) was not deprotected in acid media (method C and D) but in mild basic media (X=S: 95% and X=O: 20%) with method F (30 min at rt) and also by methods E and G with excellent yields (86–98%). Another attempt of deprotection of 6a,b was performed by hydrogenolysis in THF using Pd/C (5 h, rt), which gave the deprotected derivatives 1a,b with excellent yields (X=O: 94% and X=S: 97%). Method G with Bu₄NF in THF was found to be a very good alternative (6a: 96% and 6b: 98%) specially because we did not observe any ring opening products.

Surprisingly, with compound 8b we did not observe any deprotection either in acid or basic medium (methods C, D, E and F). In the corresponding 2(3H)-benzoxazolone series (8a) we observed ring opening, which gave 2-amino-(*N*-

phenylsulfonyl) phenol. Compounds 8a,b were successfully cleaved with Bu₄NF (THF, rt, 1 h, 93 and 97%). Deprotection of compounds 9a,b and 10a,b was realized only in TFA at reflux for 4 h, nevertheless with very good yields (92 to 97%).

In order to validate the interest of the protecting group for 2(3H)-benzoxazolone, we applied our results to a benchmark, i.e. the synthesis of 6-benzoyl-2(3H)-benzothiazolone. In our laboratory we observed indeed that the introduction of tributyltin in the 6-position of the 2(3H)-benzothiazolone could be performed only on *N*-methyl compounds and not on the free NH series. In Scheme 2, we introduced the MEM protecting group on 6-bromo-2(3H)-benzothiazolone (12) to synthesise the corresponding tributyltin derivative. The benzoyl moiety was then easily introduced and the resulting



Scheme 2. Protection of 2(3H)-benzothiazolone: (a) MEM-Cl, K₂CO₃, DMF; (b) (t-Bu₃Sn)₂, Pd(PPh₃)₄, toluene; (c) ClCOPh, PdCl₂(PPh₃)₄, toluene; (d) TFA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO Radicación 07 128 701
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio
Folios 160 8946

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐
No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/005096
Fecha de Presentación Internacional 27/Mayo/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

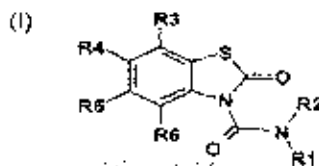
Descripción: Folios 68 a 104 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 105 a 116 como se radicó inicialmente

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "derivados de benzotiazol-2-ona como inhibidores de lipasas y fosfolipasas".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar compuestos con efecto inhibidor sobre lipasa sensible a hormonas ó lipasa endotelial

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7D 277/68 AC; A61K 31/428 AC

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 9 – 16 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

Expediente 07 128 701 1er Art 45

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art.22 PCT)

Según la descripción, la invención está caracterizada porque R_3 no solamente es hidrógeno, pero esta característica no está mencionada en las reivindicaciones. Se sugiere corregir esta inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones modificando la descripción o las reivindicaciones para que concuerden.

Los compuestos reivindicados en la solicitud que no se anulan por novedad según lo establecido en el examen de patentabilidad, no muestran actividad terapéutica por lo cual sean inventivos. Se sugiere allegar información que exponga la actividad terapéutica de dichos compuestos.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Junio 09 de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	JP 60105671	Benzothiazolone derivative, production thereof and agricultural and horticultural germicide containing the same as active constituent	11/Junio/1985
D2	JP 61155376	Benzothiazolone derivative, preparation thereof, and agricultural and horticultural fungicide containing said derivative as active component	15/Julio/1986
D3	Pascal Carato, Tetrahedron 60 (2004) 10321-10324	Efficient and selective deprotection method for N-protected 2(3H)-benzoxazolones and 2(3H)-benzothiazolones	20/Septiembre/2004

D1 divulga (Abstract) un compuesto de la fórmula II utilizados como germicidas en agricultura y horticultura.

D1 se encuentra disponible en el link http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19850611&CC=JP&NR=60105671A&KC=A

D2 divulga (Abstract) un compuesto de la fórmula III utilizados como fungicidas en agricultura y horticultura.

D2 se encuentra disponible en el link http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19860715&CC=JP&NR=61155376A&KC=A.

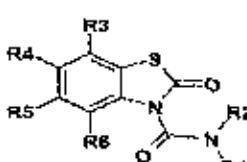
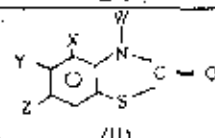
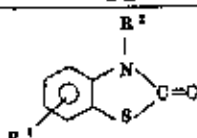
D3 divulga (página 10321, introducción, folio 131) métodos de protección de 2(3H)-benzotiazolones

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula (I) en la que los sustituyentes se describen en la siguiente tabla

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales		D1	D2
(I)			
		W corresponde a CONR ₁ R ₂	R ₂ es COHNR ₄
R ₁	Alquilo C ₅ - C ₁₆	R ₂ corresponde a alquil, alquenil	R ₄ corresponde a alquil ó alquenil
	Alquilenos C ₁ - C ₄		
	Arilo C ₆ - C ₁₀		
	Alquilenos C ₁ - C ₄ - heteroarilo C ₅ - C ₁₂		
	Alquilenos C ₁ - C ₂ - cicloalquilo		
	Biciclo C ₈ - C ₁₄		
R ₂	H	R ₁ corresponde a hidrógeno ó alquil	H
	Alquilo C ₅ - C ₁₆		
R ₁ / R ₂ forman moniciclo (4-7miembros) o biciclo (8-14miembros) saturado o parcialmente insaturado. Los miembros del anillo pueden reemplazarse por halógeno, N, C=O, -O-, -S-, -SO- ó -SO ₂ -, pero -O-, -S-, -SO- ó -SO ₂ - no pueden encontrarse adyacentes		-	-
R ₃	H	H	H
	H		
R ₄ - R ₅	Halógeno	X, Y y Z son H, halógeno o NO ₂	R ₁ corresponde a alquil ó alcoxi
	Alquilo C ₁ - C ₆		
	Alquilo C ₁ - C ₃ - Alquilo C ₄ - C ₆		
	Alquilenos C ₁ - C ₃		
	Hidroxi		
	Alquilmercapto C ₁ - C ₆		
	Amino		
	Monoalquilamino		
	Dialquilamino		
	Alquil carbonilo C ₁ - C ₆		
	Alquil - éster		
	trifluorometileno		
	Alquilsulfonilo C ₁ - C ₆		
	Alquilsulfinilo C ₁ - C ₆		
	Aminosulfonilo		
	Pentafluorosulfonilo		
	Arilo C ₆ - C ₁₀		
	Heteroarilo C ₆ - C ₁₀		
	Amida		
	-O-Amida		
	-O-CO-alquilenos C ₁ - C ₆ -CO-O-		
	Alquilo C ₁ - C ₆		
	-O-CO-alquilenos C ₁ - C ₆ - COOH		
	-O-CO-alquilenos C ₁ - C ₆ - Amida		
	Alquilo C ₁ - C ₆ opcionalmente F sustituido		
R ₆	H		

Halógeno		
Alquilo C ₁ - C ₆		
Alquilo C ₁ - C ₃ - Alquilo C ₄ - C ₆		
Alquilo C ₁ - C ₃		
Hidroxi		
Alquilmercapto C ₁ - C ₆		
Amino		
Monoalquilamino		
Dialquilamino		
Pentafluorosulfonilo		
Arilo C ₆ - C ₁₀		
Heteroarilo C ₆ - C ₁₂		
Amida		
-O-Amida		
-O-CO-alquilo C ₁ - C ₆ -CO-O-		
Alquilo C ₁ - C ₆		
-O-CO-alquilo C ₁ - C ₆ -COOH		
-O-CO-alquilo C ₁ - C ₆ - Amida		
Alquilo C ₁ - C ₆ opcionalmente F sustituido		
Solamente 1 de R ₃ , R ₄ y R ₅ es halógeno, trifluorometileno ó Alquilo C ₁ - C ₆	-	-
Formas tautoméricas ó sales fisiológicamente aceptables	-	-

Las características **esenciales** de la molécula de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña compuestos de formula (II) cuando W corresponde a CONR₁, R₂, donde R₂, equivalente a R₁ en la molécula de la invención, corresponde alquil ó alquénil; R₁, equivalente a R₂ en la molécula de la invención, corresponde a hidrógeno ó alquil; R₃, equivalente a R₃ en la molécula de la invención, corresponde a hidrógeno; X, Y y Z, equivalente a R₄, R₅ y R₆ en la molécula de la invención, corresponde a hidrogeno, halógeno o NO₂.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 18 consiste en un proceso para preparar compuestos de formula (I) que comprende un derivado de benzotiazol que a) se acila con cloruros de carbamilo ó b) se hace reaccionar con fosfogenos o sus equivalentes, y en una segunda etapa reacciona con aminas.

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 18, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3

a equivale a la reacción con mem-Cl, K₂CO₃, DMF

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 18 habían sido divulgadas previamente en D3 que muestra una reacción de acilación entre underivados 2-oxo-5- bromo-benzotiazol (página 10322, Esquema 2, folio 132)

En consecuencia, la reivindicación 18 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

132

137

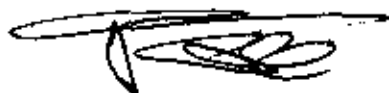
7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	JP 60105871	1 - 7	Novedad
D2	JP 61155378	1 - 7	Novedad
D3	Pascal Carato, Tetrahedron 60 (2004) 10321- 10324	18	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
03 JUN. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 1641	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202098
-------------------------------------	--