



No. 04-118235- -00004-0000

Fecha: 2008-06-16 16:31:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 88**LLOREDA & CIA. S. A.**

ABOGADOS

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

IA - COLOMBIA

CIUDAD FUNDADA EN 1941

APARTADO AEREO 12304

TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700

FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

CABLES: LLOREDA

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jlcco@lloredacamacho.com

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B".-Clase C07C 233/25.-Expediente número 04-118.235.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Marzo de 2008.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico número **552**, el señor Examinador ha objetado la presente solicitud debido a una supuesta falta de claridad de la descripción y el capítulo reivindicatorio, así como también por no cumplir con el requisito de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos ES 2218623 (**D1**) y EP 0632017 (**D2**).

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS**

Antes de entrar a discutir los argumentos técnicos que permiten superar las objeciones de claridad y nivel inventivo anteriormente mencionadas, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar una nueva solicitud divisional dirigida a reivindicar en forma particular algunas de las realizaciones que se encuentran bajo el alcance de la presente solicitud. Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, **se ha dividido la presente solicitud de patente en d p s solicitudes**, a saber:

- (1) Una solicitud original compuesta por 7 reivindicaciones que encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado a ese Despacho con la solicitud número **04-118.235**, y que corresponden específicamente a las reivindicaciones 2 a 6, 13 y 15 que

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto a los requerimientos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral es entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día, siendo la preferida para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un adulto humano con un peso de 70 kg está por lo tanto entre 0,6-1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se facilitan como ilustración de la invención. No deben ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)fenil] malonámico

a) 1-(3-fluorbenciloxi)-4-nitro-benceno

Una mezcla de 5,04 g (40 mmoles) de 3-fluorbencil alcohol y 1,29 g (4 mmoles) de tris-(dioxo-3,6-heptil)amina, se trata con 2,47 g (44 mmoles) de hidróxido de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añaden lentamente 5,55 g (44 mmoles) de 4-fluornitrobenceno a través de un embudo de goteo. La mezcla se mantiene durante 45 minutos a 80°C, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con aproximadamente 75 ml de agua. La extracción con acetato de etilo y lavado con ácido clorhídrico acuoso 2M da una fase orgánica de color amarillento, que se seca y se evapora. El residuo se

recristaliza con metanol para dar 6,07 g (61%) del compuesto del título. Cristales de color amarillo, p.f. 104-105°C.

b) 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

3 g (12,1 mmoles) de 1-(3-fluorbenciloxi)-4-nitro-
5 benceno se disuelven en 125 ml de metanol. Se añaden 150 mg de Pt 5% sobre carbón vegetal, y la hidrogenación tiene lugar a presión normal durante aproximadamente 17 horas. El catalizador se filtra y la solución se evapora para dar 2,51 g (95%) del material crudo de color parduzco. EM: m/e = 218,4
10 ($M^+ + H$).

c) Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Una solución de 242 mg (1,77 mmoles) del éster metílico del ácido clorocarbonilacético en 2 ml de dicloroetano se
15 añade gota a gota a una solución enfriada con hielo de 350 mg (1,61 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina en 7 ml de piridina. La mezcla se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo.
20 Se seca la fase orgánica. La cromatografía (silica gel, acetato de etilo/hexano 1:1) da 99 mg (19%) del compuesto del título. Sólido de color amarillento. EM: m/e = 418,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 2

25 Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-amida

Una solución de 126 mg (1 mmol) del ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropan-carboxílico y de 212 mg (1

mmol) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (preparado como en el ejemplo 1b) en 10 ml de diclorometano se enfría a 0°C y se trata con 206 mg (1,1 mmoles) de hidrocioruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI). La mezcla se
5 agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, se evapora y se acidifica con ácido cítrico diluido. La extracción con acetato de etilo y recristalización con metanol da 178 mg (56%) del compuesto del título. Sólido de color amarillento; EM: m/e = 329,3 (M⁺+H).

10

Ejemplo 3

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]malonamida

99 mg (0,31 mmoles) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico (ejemplo 1), se disuelven en una mezcla de 0,5 ml de tetrahidrofurano y 1,0 ml de
15 hidróxido de amonio acuoso (25%). El recipiente de reacción se tapa y se mantiene a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se evapora a sequedad y se diluye con agua. La filtración proporciona 48 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM:
20 m/e = 303,2 (M⁺+H).

Ejemplo 4

2-ciano-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida

El compuesto del título se preparó por analogía al ejemplo 2, a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina
25 (preparada como en el ejemplo 1b) y ácido cianoacético. Rendimiento después de la recristalización con metanol: 50%. Cristales incoloros con p.f. = 164-166°C.

Ejemplo 5Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonámico

El compuesto del título se preparó por analogía al
5 ejemplo 2, a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina
(preparada como en el ejemplo 1b) y éster monometílico del
ácido 2-metil-malónico (Nader y col., *Chem. Ber.* 1986, 119,
1196). Rendimiento después de la cromatografía flash con
diclorometano/metanol 98:2: 40%. Sólido incoloro. P.f. =
10 119°C.

Ejemplo 6N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida

El compuesto del título se preparó por analogía al
ejemplo 3, a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-
15 fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonámico e hidróxido de
amonio. Sólido incoloro. P.f. = 206°C.

Ejemplo 7N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonamida

a) éster etílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-
20 fenil]-2,2-dimetil-malonámico

El compuesto del título se preparó por analogía con el
ejemplo 2, a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y
el éster monoetílico del ácido 2,2-dimetil-malónico (Holmes y
col., *J. Amer. Chem. Soc.* 1984, 106, 2353). Rendimiento
25 después de la cromatografía flash con ciclohexano/acetato de
etilo 7:3 : 79%. Aceite incoloro. EM: m/e = 359 (M⁺).

b) N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malon-
amida

El compuesto del título se prepara por analogía al ejemplo 3 a partir del éster etílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonámico e hidróxido de amonio. Sólido incoloro. EM: m/e = 331,4 ($M^+ + H$).

5

Ejemplo 8

Ester metílico del ácido N-[3-Fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

Una mezcla de 10,0 g (64 mmoles) de 2-fluor-4-nitrofenol,
10 13,24 g (70 mmoles) de bromuro de 3-fluorbencilo y 17,6 g
(127 mmoles) de carbonato de potasio in 200 ml de metil-etilcetona se calientan durante la noche a 80°. Se añade agua y el producto se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora. La recristalización con éter dietílico / hexano
15 proporciona 12,68 g (75%) de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 265,1 (M^+).

b) 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

12,68 g (47,8 mmoles) de 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno en 150 ml de acetato de etilo se tratan con 1,27
20 g de platino al 5% sobre carbón vegetal y se hidrogenan durante 6 horas a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y la solución se evapora para dar 11,03 g (98%) de un aceite de color pardo oscuro. EM: m/e = 235,1 (M^+).

25 c) Ester metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-

fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 65%. Sólido de color amarillo pálido. EM: $m/e = 336,2$ ($M^+ + H$).

Ejemplo 9

5 N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

El compuesto del título se prepara por analogía al ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. sólido de color amarillo pálido. EM: $m/e = 321,2$ ($M^+ + H$).

10

Ejemplo 10

Éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

El compuesto del título se prepara por analogía con el 1-
15 (3-fluorbenciloxi)-4-nitro-benceno, a partir del 4-fluor nitrobenceno y el 4-fluor bencil alcohol. Rendimiento: 86% de un sólido de color amarillo pálido. P.f. = 124-126°.

b) 4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con la 4-(3-fluor-benciloxi)-
20 fenilamina, por hidrogenación del 4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno. Rendimiento: 100% de un sólido de color rojo claro. EM: $m/e = 218,2$ ($M^+ + H$).

c) Éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

25 El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 75%. Sólido incoloro. EM: $m/e = 318,2$ ($M^+ + H$).

Ejemplo 11

N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(4-
5 fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento: 80%. Sólido incoloro. EM: m/e = 303,2 (M⁺+H).

Ejemplo 12

N-[4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico éster metílico del ácido

10 a) 4-(4-trifluormetil-benciloxi)-nitrobenceno

Preparado por analogía con el 1-(3-fluorbenciloxi)-4-nitro-benceno, a partir del 4-fluor nitrobenceno y el 4-trifluormetil bencil alcohol. Rendimiento después de la cristalización con metanol: 82% de un sólido de color
15 parduzco. P.f.= 80,5 - 81,5°C.

b) 4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina, por hidrogenación del 4-(4-trifluormetil-benciloxi)-nitrobenceno. Rendimiento: 98% de un sólido de
20 color amarillo pálido. EM: m/e = 268,3 (M⁺+H).

c) Éster metílico del ácido N-[4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 4-(4-trifluormetil-benciloxi)-
25 fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 71%. Sólido incoloro. EM: m/e = 368,1 (M⁺+H).

Ejemplo 13

N-[4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonamida

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 65%. Sólido incoloro. EM: m/e = 353,1 (M⁺+H).

Ejemplo 14

Éster metílico del ácido N-[2-Fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

Preparado por analogía con el 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno, a partir del 3-fluor-4-nitrofenol y el bromuro de 3-fluorbencilo. Rendimiento después de recristalización con éter dietílico / hexano : 100% de un sólido de color blanco. EM: m/e = 265,0 (M⁺).

b) 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

Se preparó el compuesto del título por analogía con la 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina por hidrogenación del 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno. Rendimiento: 98% de un aceite de color pardo oscuro. EM: m/e = 235,0 (M⁺).

c) Éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Se preparó el compuesto del título por analogía con el compuesto 1 a partir de la 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento : 47%. Sólido de color parduzco. EM: m/e = 336,1 (M⁺+H).

Ejemplo 15

N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[2-fluor-
5 4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 87%. Sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 321,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 16

Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonámico

a) 1-nitro-4-(3-fluor-fenoximetil)-benceno

Se trata una solución de 2,0 g (13 mmoles) de 4-nitrobencil alcohol y 3,60 g (13,7 mmoles) de trifenilfosfina in 30 ml de tetrahidrofurano con 1,54 g (13,7 mmoles) de 3-
15 fluorfenol. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden lentamente 2,39 g (13,7 mmoles) de dietil-azadicarboxilato. Se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora el tetrahidrofurano, se tritura el residuo oleoso con
20 dietiléter, se filtra y se concentra. La cromatografía (silica gel, acetato de etilo / hexano 1:9) proporciona 2,52 g (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 247,1 ($M^+ + H$).

b) 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina

25 1,0 g (4 mmoles) de 1-nitro-4-(3-fluor-fenoximetil)-benceno en 40 ml de metanol se trata con 0,25 g de platino al 5% sobre carbón vegetal y se hidrogena durante 1 hora a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se

filtra y la solución se evapora obteniéndose 0,98 g del compuesto del título crudo en forma de un aceite de color amarillo. EM: $m/e = 218,3$ ($M^+ + H$).

c) Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonámico

211 mg (1 mmoles) de la 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina cruda se disuelven en 5 ml de diclorometano. Se añaden 110 mg (1,1 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y a continuación se añaden gota a gota 132 mg (1 mmoles) de cloruro de metil malonilo. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más en el baño de hielo y a continuación 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua, se acidifica con ácido cítrico y se extrae 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora. La cromatografía (silica gel, acetato de etilo / hexano 1:1) proporciona 98 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: $m/e = 318,2$ ($M^+ + H$).

Ejemplo 17

20 N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonamida

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 37%. Sólido incoloro. EM: $m/e = 303,2$ ($M^+ + H$).

25

Ejemplo 18

Amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-amida

El compuesto del título se prepara por analogía con el

233

- 34 -

ejemplo 2 a partir de la 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina y el ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropan-carboxílico. Rendimiento = 42%. Sólido incoloro. EM: m/e = 329,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 19

5 Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metoxi-malonámico

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 2 a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster monometílico del ácido 2-metoxi-malónico (Swan y
10 col.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 1985; 1757-1766). Rendimiento = 41%. Sólido incoloro. EM: m/e = 348,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 20

Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluorometil-fenil]-malonámico

15 a) 4-(3-fluor-benciloxi)-1-nitro-2-trifluormetil-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitro-3-(trifluormetil)-fenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Rendimiento = 85%. Sólido de color amarillento. EM (ISP): m/e = 333,2 ($M^+ + NH_4$).

20 b) 4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 4-(3-fluor-benciloxi)-1-nitro-2-trifluormetil-benceno. Rendimiento = 93%. Aceite de color amarillo pálido. EM: m/e = 286,1 ($M^+ + H$).

25 c) Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenil]-malonámico

0.515 g (1,8 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenilamina se disuelven en 20 ml de acetato de

etilo. Se añaden 0,38 g (4,51 mmoles) de bicarbonato de sodio y la mezcla se enfría en el baño de hielo. Se añaden lentamente 0,27 g (2,0 mmoles) de cloruro de metil malonilo, disueltos en 5 ml de acetato de etilo durante un período de 5 aproximadamente 15 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 2M, se separa la capa orgánica y se seca con sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente da un sólido de color amarillo pálido el cual se recrystaliza 10 con metanol. Sólido incoloro. Rendimiento = 58%. EM: m/e = 386,1 (M^+H).

Ejemplo 21

N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

a) 1,4-difluor-2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benceno

15 Preparado por analogía con el ejemplo 1a) a partir del 2,4,5-trifluornitrobenceno y el 3-fluor-bencil alcohol. Sólido incoloro. Rendimiento = 55%. EM: m/e = 283,1 (M^+).

b) 2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación 20 ción del 1,4-difluor-2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benceno. Rendimiento = 96%. Sólido de color pardo. EM: m/e = 253,2 (M^+).

c) Éster metílico del ácido N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

25 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color grisáceo = 73%. EM: m/e = 354,1 (M^+H).

d) N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 56%. Sólido incoloro. EM: m/e = 339,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 22

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-metil-malonámico

10 a) [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-metil-amina

0,855 g (8,4 mmoles) de anhídrido acético se enfrían a 0° y se la añaden gota a gota 0,475 g (10,3 mmoles) de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta a continuación a 55° durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la muestra con 0,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añade gota a gota una solución de 0,7 g (3,2 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina en 2 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita durante 3 horas. La evaporación deja un sólido que se disuelve de nuevo en 2 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°. Se añaden lentamente 0,64 g (8,1 mmoles) del complejo boro - sulfuro de metilo con agitación y enfriamiento. La mezcla se agita durante 1 hora a 0° y 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de 5 ml de metanol, se continúa agitando durante 1 hora. La mezcla se trata con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M y se agita durante la noche. Se eliminan los disolventes orgánicos al vacío y la fase acuosa se ajusta a pH = 10 mediante la adición de

carbonato de potasio. La extracción con éter dietílico, secado y evaporación proporciona 0,57 g (76%) de un sólido incoloro. EM: $m/e = 232,2$ ($M^+ + H$).

b) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-metil-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-metil-amina y el cloruro de metil malonilo. Aceite de color amarillento. Rendimiento = 70%. EM: $m/e = 332,3$ ($M^+ + H$).

Ejemplo 23

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenil]-malonámico

a) 1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil-metil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrotiofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 54%.

b) 4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenilamina

1,75 g (6,7 mmoles) de 1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil-metil)-benceno y 5,55 g (100 mmoles) de polvo de hierro, se suspenden en 35 ml de agua y 0,2 ml de ácido acético. La mezcla se calienta por la noche a 90° , a continuación se enfría y se trata con solución saturada de carbonato de sodio. Se filtra la solución, se lava el sólido varias veces con acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan y se evaporan para dar 1,18 g (76%) de un sólido ceroso de color amarillento. EM: $m/e = 234,3$ ($M^+ + H$).

c) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benzilsulfanil)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(3-fluor-benzilsulfanil)-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 64%. EM: m/e = 334,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 24

N-[4-(3-fluor-benzilsulfanil)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benzilsulfanil)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 47%. Sólido incoloro. EM: m/e = 319,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 25

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 2,4-difluor-1-(4-nitro-fenoximetil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2,4-difluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 86%. EM: m/e = 265,1 (M^+).

b) 4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 2,4-difluor-1-(4-nitro-fenoximetil)-benceno. Rendimiento = 99%. Sólido de color pardo. EM: m/e = 235,1 (M^+).

c) Ester metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil

malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 336,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 26

Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 1-fluor-2-(4-nitrofenoxi-metil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 74%. EM: m/e = 247,1 (M^+).

b) 4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-fluor-2-(4-nitrofenoxi)-metil-benceno. Rendimiento = 99%. Aceite de color pardo. EM: m/e = 217,2 (M^+).

c) Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 70%. EM: m/e = 318,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 27

Éster metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 1,2,4-trifluor-5-(4-nitro-fenoximetil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2,4,5-trifluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 92%. EM: m/e = 283,0 (M^+).

b) 4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1,2,4-trifluor-5-(4-nitro-fenoximetil)-benceno. Rendimiento = 97%. Sólido de color rojo pálido. EM: m/e = 254,1 ($M^+ + H$).

5 c) Ester metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 91%. EM: m/e = 352,2 ($M^+ - H$).

Ejemplo 28

N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 49%. Sólido incoloro. EM: m/e = 321,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 29

N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 52%. Sólido incoloro. EM: m/e = 339,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 30

N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 30%. Sólido incoloro. EM: m/e = 303,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 31

N-{4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-malonamida

a) 1-fluor-3-(1-(4-nitrofenoxi)-etil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 16a) a partir del
5 1-(3-fluor-fenil)-etanol (Balasubramanian y col., Synt.
Commun., 1994, 24 (8), 1049) y 4-nitrofenol. Aceite de color
amarillo. Rendimiento = 77%. EM: m/e = 261,2 (M^+).

b) 4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogena-
10 ción de 1-fluor-3-(1-(4-nitrofenoxi)-etil)-benceno. Rendi-
miento = 95%. Aceite de color amarillento. EM: m/e = 232,2
($M^+ + H$).

c) Ester metílico del ácido N-{4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-
fenil}-malonámico

15 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de
4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenilamina y cloruro de metil
malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 30%. EM:
m/e = 332,4 ($M^+ + H$).

d) N-{4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-malonamida

20 Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del
éster metílico del ácido N-{4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-
fenil}-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento =
55%. Sólido incoloro. EM: m/e = 317,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 32

25 Ester metílico del ácido N-(4-Benciloxi-fenil)-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de
la 4-benciloxianilina y el cloruro de metil malonilo. Sólido

246

- 42 -

de color amarillento. Rendimiento = 62%. EM: m/e = 300,2 (M⁺+H).

Ejemplo 33

N-(4-Benciloxi-fenil)-malonamida

5 Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-(4-benciloxi-fenil)-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 85%. Sólido incoloro. EM: m/e = 285,1 (M⁺+H).

Ejemplo 34

10 N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida

a) N-(4-Hidroxifenil)-malonamida

Se trata una suspensión de 6,0 g (18,5 mmoles) de N-(4-benciloxi-fenil)-malonamida en 150 ml de metanol con 0,8 g de paladio 5% sobre carbón vegetal. La hidrogenación se efectúa
15 a temperatura ambiente y presión normal durante la noche. La mezcla de reacción se calienta a continuación a reflujo y se filtra en caliente. El enfriamiento del filtrado proporciona 3,56 g (99%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: m/e = 285,1 (M⁺+H).

20 b) N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir de la N-(4-hidroxifenil)-malonamida y el bromuro de 4-cloro-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 18%. EM: m/e = 319,1 (M⁺+H).

Ejemplo 35

25 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-hidrazinocarbonil-acetamida

Una suspensión de 0,35 g (1,1 mmoles) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico en 7 ml de metanol se trata con 83 mg (1,7 mmoles) de hidrato de

hidrazina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, a continuación se añade otra porción de 300 mg (6 mmoles) de hidrato de hidrazina y se continúa el reflujo durante otras 8 horas. Se enfría la mezcla y se mantiene en el frigorífico durante la noche. Se separa el precipitado por filtración y se recrystaliza con metanol obteniéndose 0,043 g (12%) de agujas incoloras sucias. EM: m/e = 318,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 36

10 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N'-hidroxi-malonamida

Se prepara una solución de metilato de sodio disolviendo 0,23 g (10 mmoles) de sodio en 10 ml de metanol. Esta solución se enfría a 0° y se añaden 0,25 g (5 mmoles) de hidrocloruro de hidroxilamina, seguidos de 0,317 g (1 mmol) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico. Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con 25 ml de agua y se acidifica a pH = 3 mediante la adición de ácido cítrico. Se filtra el precipitado y se recrystaliza con acetato de etilo, dando 0,123 mg (39%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 319,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 37

Ester dimetílico del ácido 2-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoyl]-malónico

0,15 g (0,47 mmoles) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico se disuelven en 7 ml de tetrahidrofurano y se enfrían a 0°. Se añaden 38 mg (1 mmol) de hidruro de sodio (55 a 65% en aceite) y la mezcla se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar

243
244

- 44 -

de nuevo a 0° se añade lentamente con una jeringa una solución de 56 mg (0,6 mmoles) de cloroformiato de metilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano. La solución de color amarillento se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata
5 aproximadamente con 40 ml de agua, se acidifica a pH = 3 mediante la adición de ácido cítrico y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío obteniéndose 212 mg de una goma de color amarillo. La cromatografía (silica gel, acetato
10 de etilo / ciclohexano 1:1) proporciona 62 mg (35%) de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 376,3 (M⁺+H).

Ejemplo 38

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida

a) 3-(3-fluor-benciloxi)-fenol

15 Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir de resorcinol y bromuro de 3-fluor-bencilo. Aceite incoloro. Rendimiento = 7%. EM: m/e = 218,1 (M⁺).

b) 5-(3-fluor-benciloxi)-2-nitro-fenol

1,0 g (5 mmoles) de 3-(3-fluor-benciloxi)-fenol se di-
20 suelve en 10 ml de ácido acético y se enfría a 10°. Se disuelven 0,44 g (5 mmoles) de ácido nítrico 65% en 10 ml de ácido acético y se añaden lentamente a la solución previa. La mezcla coloreada se agita durante 15 minutos a 10° y durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de
25 agua y el producto se extrae 3 veces con acetato de etilo. La cromatografía (silica gel, diclorometano / metanol 98:2) proporciona 0,38 g (32%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 262,1 (M⁺ -H).

c) 2-Amino-5-(3-fluor-benciloxi)-fenol

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 5-(3-fluor-benciloxi)-2-nitro-fenol. Rendimiento = 95%. Sólido de color grisoso. EM: m/e = 234,3 (M^+H).

5 d) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir del 2-amino-5-(3-fluor-benciloxi)-fenol y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 90%. EM:
10 m/e = 334,3 (M^+H).

e) N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento =
15 23%. Sólido incoloro. EM: m/e = 319,4 (M^+H).

Ejemplo 39

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 1-(2-fluor-4-yodo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol

20 Una solución de 2-fluor-4-yodoanilina (25,3 g, 107 mmoles), acetoniacetona (14,9 g, 131 mmoles) y ácido para-toluensulfónico (203 mg, 1 mmol) en tolueno anhidro, se calentó a reflujo durante 1 hora con un purgador Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la
25 mezcla sobre bicarbonato de sodio (saturado). Se separó la capa orgánica, se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y a continuación se hirvió con carbón vegetal. La filtración para eliminar el carbón vegetal

seguida por una evaporación, proporcionó el compuesto del título (33,2 g, 98%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 315,1 ($M^+ + H$).

b) 1-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,5-dimetil-1H-

5 pirrol

Una solución de 1-(2-fluor-4-yodo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (33,18 g, 105 mmoles), 4-fluorbencilalcohol (26,6 g, 211 mmoles), carbonato de cesio (68,6 g, 211 mmoles), yoduro cuproso (2,0 g, 11 mmoles) y 1,10-fenantrolina (3,8 g, 21
10 mmoles) en tolueno (52 ml) se calentó a 100 °C en un autoclave durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se vertió en hidróxido de sodio (1N). La mezcla resultante se extrajo con tolueno y los extractos orgánicos se lavaron con sal muera, se secaron
15 y se evaporaron. El residuo se trituró con hexano hirviendo obteniéndose el compuesto del título (24,7 g, 75%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 314,1 ($M^+ + H$).

c) Hidrocioruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina
(1:1)

20 Una solución del 1-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol (23,7 g, 76 mmoles), hidróxido de potasio (8,5 g, 151 mmoles), hidroxilamina HCl (62,5 g, 899 mmoles) en agua (125 ml) y propan-2-ol (250 ml) se calentó a 100 °C durante 36 horas. Después de enfriar a temperatura
25 ambiente, se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera, se secaron, y la solución resultante se diluyó con HCl en éter dietílico. El

246
247

- 47 -

precipitado resultante se separó a continuación por filtración obteniéndose el compuesto del título (15,2 g, 74%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: $m/e = 236,0$ ($M^+ - Cl$).

5 d) Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-bencil-oxi)-fenil]-malonámico

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir del hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1). Sólido de color amarillo pálido.

10 Rendimiento = 95%. EM: $m/e = 236,2$ ($M^+ + H$).

Alternativamente el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) puede prepararse como sigue.

e) 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

Una solución de 3-fluor-4-nitrofenol (5,0 g, 32 mmoles) y
15 bromuro de 4-fluorbencilo (6,3 g, 33 mmoles) en acetona (50 mL) conteniendo carbonato de potasio (5,3 g, 38 mmol), se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la mezcla y se evaporó obteniéndose el compuesto del título (7,3 g, 86%) en forma de
20 un sólido de color amarillo pálido. EM: $m/e = 265,1$ ($M^+ + H$).

f) Hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1)

Una solución de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno (7,3 g, 27 mmoles) en acetato de etilo (160 ml) se hidro-
25 genó en presencia de Pt/C (5%, 1,1 g) a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se filtró la mezcla y se añadió HCl disuelto en éter dietílico. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó para dar el

compuesto del título (7,3 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 236,2 ($M^+ - Cl$).

Ejemplo 40

N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

5 Una solución del éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico (150 mg, 0,45 mmoles) e hidróxido de amonio (2,0 ml) en THF (1,0 ml) en un tubo sellado, se calentó a 55 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó y el
10 compuesto del título (60 mg, 42%) se purificó por trituración con éter dietílico. EM: m/e = 321,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 41

Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico

15 a) 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-nitrobenceno

Como se ha descrito para el ejemplo 39e, el 3-fluor-4-nitrofenol (5 g, 32 mmoles) se convierte en el compuesto del título (12,2 g, 99%) [empleando el bromuro de 3,5-bis(trifluormetil)bencilo (10,3 g, 33 mmoles) en lugar del bromuro
20 de 4-fluorbencilo] el cual se obtiene en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 383,0 (M^+).

b) Hidrocioruro de 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1)

Como se ha descrito para el ejemplo 39f, el 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-nitrobenceno (12,2 g, 32 mmoles) se convierte en el compuesto del título (8,3 g, 66%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color rosa pálido. EM: m/e = 388,2 ($M^+ - H$).

c) Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico

Como se ha descrito para el ejemplo 39d, el hidrocioruro de 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1) (500 mg, 1 mmol) se convierte en el compuesto del título (590 mg, 92%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco sucio. EM: m/e = 454,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 42

N-[4-(3,5-Bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonamida

Como se ha descrito para el ejemplo 40, el éster metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico (250 mg, 0,56 mmoles) se convierte en el compuesto del título (84 mg, 35%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con DCM:MeOH (9:1). EM: m/e = 439,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 43

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-nitrobenceno

Como se ha descrito para el ejemplo 39e, el 3-fluor-4-nitrofenol (5 g, 32 mmol) se convierte en el compuesto del título (9,9 g, 99%) [empleando el bromuro de 3-(trifluormetil)bencilo (8,0 g, 33 mmol) en lugar del bromuro de 4-fluorbencilo] el cual se obtiene en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 315,0 (M⁺).

b) Hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina (1:1)

Como se ha descrito para el ejemplo 39f, el 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-nitrobenceno (4,9 g, 15 mmoles) se convierte en el compuesto del título (3,0 g, 60%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color gris.

c) Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico

Como se ha descrito para el ejemplo 39d, el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina (1:1) (500 mg, 1 mmol) se convierte en el compuesto del título (700 mg, 98%), el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco sucio. EM: m/e = 386,2 (M⁺+H).

20 Ejemplo 44

N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonamida

Como se describe para el ejemplo 40, el éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico (250 mg, 0,65 mmoles) se convierte en el compuesto del título (94 mg, 39%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con DCM:MeOH (9:1). EM: m/e = 371,2 (M⁺+H).

Ejemplo 45

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonámico

a) 1-(3-fluor-benciloxi)-2-metoxi-4-nitro-benceno

5 Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitroguayacol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Aceite incoloro. Rendimiento = 74 %. EM: m/e = 277,1 (M^+).

b) 4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenilamina

10 Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-(3-fluor-benciloxi)-2-metoxi-4-nitro-benceno. Se empleó la mezcla de reacción cruda sin purificación en el próximo paso.

c) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonámico

15 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 89%. EM: m/e = 348,2 (M^+H).

Ejemplo 46

20 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonamida

 Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 71 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 333,0 (M^+H).

25

Ejemplo 47

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico

a) 1-(3-fluor-benciloxi)-2-metil-4-nitro-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 2-metil-4-nitrofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Aceite incoloro. Rendimiento = 62 %. EM: m/e = 261,1 (M^+).

b) 4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenilamina

5 Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-(3-fluor-benciloxi)-2-metil-4-nitro-benceno. Se empleó la mezcla de reacción cruda sin purificación en el próximo paso.

c) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 98%. EM: m/e = 332,0 (M^+H).

15

Ejemplo 48

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 60 %.

20 Sólido incoloro. EM: m/e = 317,0 (M^+H).

Ejemplo 49

Ester metílico del ácido N-[3-Chloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 2-cloro-1-(3-fluor-benciloxi)-4-nitro-benceno

25

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 2-cloro-4-nitrofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 84 %. EM: m/e = 281,0 (M^+).

b) 3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 2-chloro-1-(3-fluor-benciloxi)-4-nitro-benceno. La mezcla de reacción cruda se empleó en el próximo paso sin purificación.

5 c) Ester metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 78%. EM: m/e =
10 352,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 50

N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fe-
15 nil]-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 100 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 337,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 51

Amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida

20 Una mezcla de hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (272 mg, 1 mmol), 1-carboxiycyclopropanocarboxamida (129 mg, 1 mmol), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida (EDCI, 211 mg, 1,1 mmoles) y trietilamina (111 mg, 1,1 mmoles) en DCM (7 ml) se agitó a
25 temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo la mezcla con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron a continuación, y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título (130 mg,

38%) en forma de un sólido de color pardo claro después de purificación mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo : heptano (1:1 a 3:1). EM: m/e = 347,0 (M^+H).

5

Ejemplo 52

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonámico

Una mezcla del éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico (335 mg, 1 mmol), hidruro de sodio (55%, 873 mg, 2 mmoles) y yodometano (213 mg, 1,5 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se vertió la mezcla sobre agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se extrajeron a continuación, se secaron y evaporaron obteniéndose el compuesto del título (83 mg, 23%) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de purificación mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo : heptano (1:1 a 3:1). EM: m/e = 364,1 (M^+H).

10

15

Ejemplo 53

20

Ester etílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

25

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir del hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) [empleando el cloruro de etil-malonilo en lugar del cloruro de metilmalonilo]. Sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 84%. EM: m/e = 350,3 (M^+H).

Ejemplo 54

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-formil-fenil]-malonámico

a) 2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benzaldehido

5 Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 2-hidroxí-5-nitrobenzaldehído y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 95 %. EM: m/e = 275,1 (M⁺).

b) 5-Amino-2-(3-fluor-benciloxi)-benzaldehido

10 Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído. Se empleó la mezcla de reacción cruda sin purificación en el próximo paso.

c) Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-formil-fenil]-malonámico

15 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir del 5-amino-2-(3-fluor-benciloxi)-benzaldehído y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 3 %. EM: m/e = 344,1 (M⁺-H).

Ejemplo 55

20 2-etil-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Se prepara una solución de etanolato de sodio por disolución de 46 mg (2 mmoles) de sodium en 5 ml de etanol. Se añaden 302 mg (1 mmol) de N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida, seguido de 343 mg (2 mmoles) de yoduro de etilo.

25 La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2,5 horas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía (silica gel; diclorometano / metanol) propor-

ciona 45 mg (14%) de un sólido incoloro. EM: $m/e = 331,3$
($M^+ + H$).

Ejemplo 56

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-
5 fenil}-malonámico

a) Éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico

Se disuelven 10 g (46,3 mmoles) de bromuro de 4-nitroben-
cilo y 10,03 g (60,3 mmoles) de fosfito de trietilo en 25 ml
de dimetilformamida. La mezcla de reacción se mantiene a 155°
10 C durante 1,5 horas, se diluye con 20 ml de agua y se extrae
3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se
concentra obteniéndose 8,35 g (66%) del compuesto del título
crudo. EM: $m/e = 274,1$ ($M^+ + H$).

b) 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno

15 Se añaden 2,63 g de hidruro de sodio a 50 ml de dimetil-
formamida. La mezcla se enfría 0° C y se añaden en porciones
16 g (58,6 mmoles) de éster dietílico del ácido (4-nitro-ben-
cil)-fosfónico. La solución se agita a temperatura ambiente
durante 1,5 horas, y a continuación se enfría a -10°. Se
20 añade lentamente a la mezcla una solución de 6,09 g (50
mmoles) de 4-fluor-benzaldehído en 10 ml de dimetilformamida
a -10°. Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y
a continuación se añaden 250 ml de agua con lo que se forma
un precipitado que se filtra y recristaliza con etanol / agua
25 85:15 obteniéndose 10,81 g (91%) de un sólido de color
amarillo. EM: $m/e = 243,1$ (M^+).

c) 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina

Una solución de 7,3 g (30 mmoles) de 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno en 250 ml de etanol se trata con 80 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25%. La mezcla se calienta a 110°C y se añaden 5 g (42 mmoles) de estaño en porciones. Después de agitar durante 3 horas a 110°C la suspensión se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza por adición de hidróxido de sodio acuoso y se extrae 3 veces con diclorometano. El secado con sulfato de magnesio y evaporación proporciona 5,46 g (85%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 214,2 ($M^+ + H$).

d) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 97 %. EM: m/e = 314,0 ($M^+ + H$).

Ejemplo 57

N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 89 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 299,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 58

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

a) 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y el 3-

- 58 -

fluor-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 82%. EM: m/e = 243,0 (M^+).

b) 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina

2,41 g (10 mmoles) de 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno se disuelven en 25 ml de acetato de etilo y se tratan con 240 mg de platino al 5% sobre carbón vegetal. Se efectúa la hidrogenación a temperatura ambiente y presión normal durante 4 horas. el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se cristaliza con éter dietílico / heptano obteniéndose 1,32 g (62%) de un sólido de color naranja. EM: m/e = 213,1 (M^+).

c) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99 %. EM: m/e = 313,9 ($M^+ + H$).

Ejemplo 59

N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 68 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 299,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 60

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico

a) 4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenilamina

258
2/16

Se disuelven 3,46 g de 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-
fenilamina en 100 ml de tetrahidrofurano, se tratan con 350
mg de paladio 10% sobre carbón vegetal y se hidrogenan a
temperatura ambiente y presión normal durante aproximadamente
5 4 horas. El catalizador se separa por filtración y el
filtrado se concentra para dar 3,46 g (99%) de un sólido de
color amarillo. EM: m/e = 216,9 (M⁺+H).

b) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-
fenil}-malománico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la
4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenilamina y cloruro de metil
malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99 % EM: m/e =
316,0 (m+h).

Ejemplo 61

15 N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del
éster metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-
fenil}-malonámico y de amoníaco 7M en metanol. Rendimiento =
94 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 301,1 (M⁺+H).

20

Ejemplo 62

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fe-
nil}-malonámico

a) 4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 60a) por hidroge-
25 nación de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina. Sólido
de color amarillo. Rendimiento = 100%. EM: m/e = 215,1 (M⁺).

b) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-
fenil}-malonámico

75A

- 60 -

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 95 %. EM: m/e = 316,0 ($M^+ + H$).

5

Ejemplo 63

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

a) 4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del
10 éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y el 4-metoxi-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 69%. EM: m/e = 225,9 (M^+).

b) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

15 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 66 %. EM: m/e = 326,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 64

20 Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonámico

a) 4-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del
éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y del 4-
25 cloro-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 95%. EM: m/e = 259,1 (M^+).

b) 4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenilamina

Una solución de 5,0 g (19,2 mmoles) de 4-[2-(4-cloro-

fenil)-vinil]-1-nitro-benceno en 100 ml de acetato de etilo se trata con 200 mg de platino 5% sobre carbón vegetal. La hidrogenación se efectúa a temperatura ambiente y presión normal durante la noche. El catalizador se separa por
5 filtración y el filtrado se evapora para dar 3,17 g (71%) de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 231,9 ($M^+ + H$).

c) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de
10 la 4-[2-(4-chloro-fenil)-etil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99 %. EM: m/e = 332,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 65

N-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonamida

15 Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(4-chloro-fenil)-etil]-fenil}-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 65 %. Sólido incoloro. EM: m/e = 317,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 66

20 Hidrocloruro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamide (1:1)

a) Ester terc-butílico del ácido {[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-
25 benciloxi)-fenilamina (1:1) (272 mg, 1 mmol), Boc-glicina (263 mg, 1,5 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (206 mg, 1 mmol) y piridina (127 mg, 1,6 mmoles) en acetato de etilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

Después de este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre bicarbonato de sodio (saturado), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera y se secaron. La filtración y
5 evaporación proporcionaron el compuesto del título (180 mg, 46%) en forma de un sólido de color pardo claro después de la cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo : heptane (1:1 a 4:1). EM: m/e = 393,1 ($M^+ + H$).

b) Hidrocloreuro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-
10 fenil]-acetamide (1:1)

Una solución del éster terc-butílico del ácido {[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico (148 mg, 0,4 mmoles) en dioxano HCl (4 M, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resul-
15 tante se separó por filtración obteniéndose el compuesto del título (112 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 293,1 ($M^+ - Cl$).

Ejemplo 67

(R)-2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propion-
20 amida

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (200 mg, 0,7 mmoles) se convierte en el compuesto del título (127 mg, 39%) [empleando el Boc-D-Ala-OH en lugar de
25 la Boc-glicina], el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 307,0 ($M^+ - Cl$).

Ejemplo 68

2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, el hidrocioruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (200 mg, 0,7 mmoles) se convierte en el compuesto del título (41 mg, 15%) [empleando el Boc-DL-Ala-OH en lugar de la Boc-glicina], el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 306,9 (M⁺+H).

Ejemplo 69

Cloruro de 1-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoyl]-2S-metil-propil-amonio

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, el hidrocioruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (200 mg, 0,7 mmoles) se convierte en el compuesto del título (47 mg, 12%) [empleando el Boc-L-Valina en lugar de la Boc-glicina], el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 335,2 (M⁺+H).

Ejemplo 70

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida

Una solución de hidrocioruro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1) (50 mg, 0,15 mmoles), cloruro de acetilo (14,4 mg, 0,18 mmoles), trietilamina (31 mg, 0,30 mmoles) se agita a 0°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se diluye con agua y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se lava a continuación con sal muera, se seca, se filtra y se evapora obteniéndose el compuesto del título (50 mg, 99%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 335,2 (M⁺+H).

Ejemplo 71

(R)-2-Acetylamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida

Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte la
5 (R)-2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propion-
amida (50 mg, 0,15 mmoles) en el compuesto del título (43 mg,
76%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color
blanco. EM: m/e = 349,4 (M⁺+H).

Ejemplo 72

10 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida

Paso 1: Una mezcla de anhídrido acético (40 mg, 0,39
mmoles) y ácido fórmico (22 mg, 0,48 mmoles) se agita a 0°C y
a continuación se calienta a 60 °C durante 1 hora. Paso 2:
15 Durante este tiempo se extrae el hidrocloreuro de 2-amino-N-
[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1) (50 mg,
0,15 mmoles) con DCM y bicarbonato de sodio (saturado) y se
evapora la capa orgánica. A continuación, a una mezcla del
anhídrido acético fórmico (paso 1) en THF seco (0,5 ml) se
20 añadió una solución de la amina (paso 2) en THF seco (1 ml) a
temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante
10 minutos. A continuación se evaporó la mezcla de reacción
obteniéndose el compuesto del título (44,1 mg, 91%) en forma
de un sólido de color blanco. EM: m/e = 321,1 (M⁺+H).

25

Ejemplo 73

(R)-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-propionamida

Como se describe en el ejemplo 72, se convierte la (R)-

2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida (50 mg, 0,15 mmoles) en el compuesto del título (16 mg, 30%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 333,1 ($M^+ - H$).

5

Ejemplo 74

Hidrocloreuro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1)

Como se describe en los ejemplos 66a y 66b, se convierte el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (500 mg, 2,1 mmoles) en el compuesto del título (300 mg, 44%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 293,1 ($M^+ - Cl$).

10

Ejemplo 75

2-acetyl-amino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida

15

Como se describe en el ejemplo 70, el hidrocloreuro de la 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (150 mg, 0,45 mmoles) se convierte en el compuesto del título (127 mg, 84%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 335,2 ($M^+ + H$).

20

Ejemplo 76

N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formyl-amino-acetamida

Como se describe en el ejemplo 72, se convierte el hidrocloreuro de la 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (133 mg, 0,4 mmoles) en el compuesto del título (115 mg, 89%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 321,1 ($M^+ + H$).

25

Ejemplo 77Hidrocioruro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-bencil-oxi)-fenil]-acetamida (1:1)

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, se
5 convierte el hidrocioruro de 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina (1:1) (600 mg, 2,1 mmoles) en el compuesto del título (155 mg, 20%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 343,1 (M⁺-Cl).

Ejemplo 78

10 2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-acetamida

Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte el hidrocioruro de la 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina (1:1) (120 mg, 0,32 mmoles) en el compuesto del
15 título (119 mg, 98%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 385,2 (M⁺+H).

Ejemplo 79Hidrocioruro de 2-amino-N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-bencil-oxi)-2-fluor-fenil]-acetamida (1:1)

20 Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, se convierte el hidrocioruro de la 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1) (500 mg, 1,4 mmoles) en el compuesto del título (180 mg, 30%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 411,2 (M⁺-Cl).

25 Ejemplo 80

2-acetyl amino-N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-acetamide

Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte el

hidrocloruro de la 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1) (130 mg, 0,29 mmoles) en el compuesto del título (107 mg, 81%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 453,2 ($M^+ + H$).

5

Ejemplo 81Hidrocloruro de 2-amino-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamidaa) Ester terc-butílico del ácido {[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico

10 Una mezcla de 0,345 g (1,59 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y 0,278 g (1,59 mmoles) de N-tert-butiloxiglicina se disuelve en 10 ml de acetato de etilo, se enfría a 0° y se añaden 0,328 g (1,59 mmoles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida de una vez. La suspensión resultante
15 se agita durante 3 horas más a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se lava 3 veces con solución saturada de carbonato de sodio, se seca y se concentra. El residuo se tritura con 20 ml de éter dietílico obteniéndose 0,353 g (59%) del compuesto del título en forma de un sólido
20 incoloro. EM: m/e = 375,4 ($M^+ + H$).

b) Hidrocloruro de 2-amino-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida

Una suspensión de 0,166 g (0,44 mmoles) del éster terc-butílico del ácido {[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-
25 metil}-carbámico en 1 ml de éter dietílico se trata con 3 ml de una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter dietílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se vierte sobre agua y se convierte en básica mediante la

adición de una solución saturada de carbonato de sodio. La extracción con acetato de etilo proporciona un sólido de color amarillento el cual se disuelve en aproximadamente 1 ml de éter dietílico y se trata con unas pocas gotas de una
5 solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter dietílico. El precipitado se filtra obteniéndose 0.051 g (37%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 275,2 (M⁺+H).

Ejemplo A

Se obtienen comprimidos de la siguiente composición, de
10 una manera convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón blanco de maíz	35
5 Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

Ejemplo B

20 Se obtienen comprimidos de la siguiente composición, de una manera convencional:

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

Ejemplo C

Se obtienen cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	50
5 Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnesio	1
Peso del relleno de la cápsula	<u>150</u>
10 El ingrediente activo con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y a continuación se mezclan el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño	
15 adecuado.	

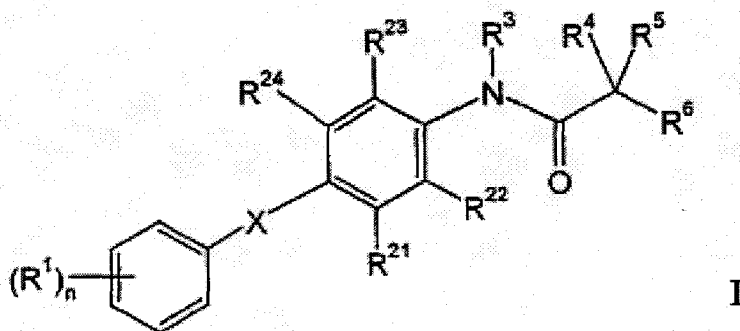
Ejemplo D

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

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



en donde

R^1 es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^4 , R^5 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

ó R^4 y R^5 forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^6 es -CO-NR⁷R⁸; -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), ó -NHC(O)R;

270
271

R es hidrógeno o alquilo de 1a 6 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2 Ó 3.

X es -CHRO, -OCHR-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂ CH₂-, -CH=CH- ó
-C≡C-;

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismo.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es -OCH₂- y R⁶ es -NHCOCH₃ ó -NHCOH.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos son

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,

N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida, ó

N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es -OCH₂- y R⁶ es -NH₂.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es -CH=CH- y R⁶ es -COOCH₃ ó -CONH-

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los compuestos son

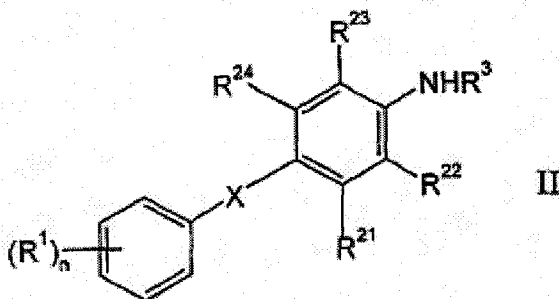
Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico,

N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,

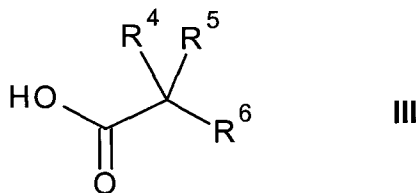
N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida ó

Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico.

8. Un procedimiento para la manufactura de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula

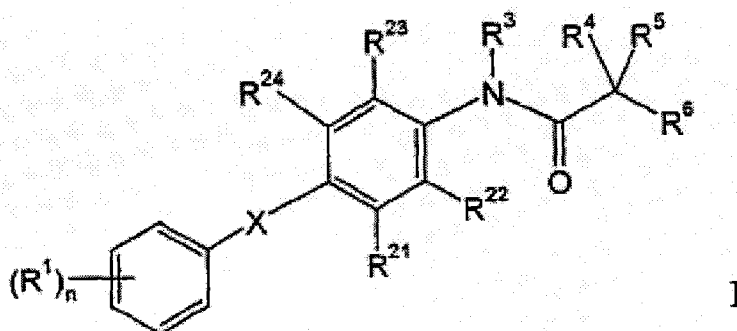


con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula

27.
27b



y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula Ia en una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y los excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

273

277

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	04-118235
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	10377
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/EP03/05297	
Fecha de Presentación Internal.		21/05/03.	

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

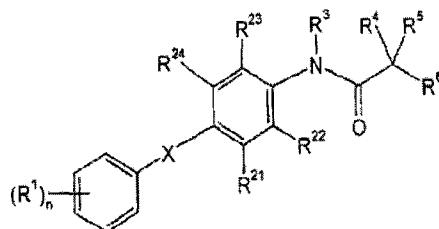
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 44 a 113 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 114 a 120 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Folio: 163 (se eliminan las reivindicaciones 14, 16 y 17)
- 1.4. Prioridad: 29/05/02, EP, 02116398.

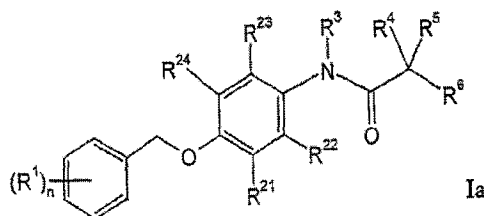
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINO OXIDASA B.

Reivindicación, 1: Compuestos de formula general (I):



Reivindicación, 2: Compuestos de formula general (Ia):



Reivindicaciones, 3-12: Compuestos de acuerdo a la formula general (I).

Reivindicación, 13: Procedimiento de obtención de los compuestos de formula general (I).

Reivindicación, 15: Composición que contiene uno o más compuestos reivindicados en las reivindicaciones de 1-12.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad, útiles para tratar enfermedades como la demencia senil y parkinson.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos y una composición que contiene compuestos derivados de n-acilamino benceno como inhibidores selectivos de monoamino oxidasa B, de formula general (I).

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/15; A61K31/275; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Se allega la página 11, folio 55, corregida conforme a lo requerido para la fórmula (III).

Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta al requerimiento proferido por este despacho mediante concepto técnico N°552 (folios 157-276) presenta un capítulo reivindicatorio modificado y una solicitud divisional.

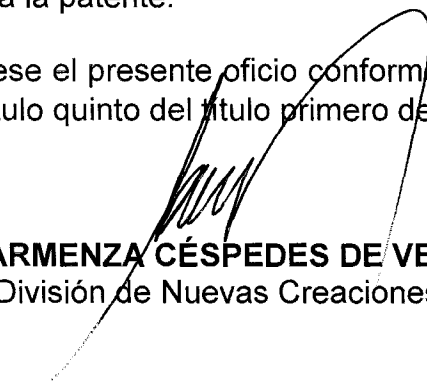
Analizando la información allegada, se aceptan las modificaciones en cuanto a eliminar los radicales "-CN y -NR2", significados para el grupo R6 de las fórmulas (I) y (Ia), por lo cual se debe allegar las correcciones para las reivindicaciones 1 y 2 del capítulo reivindicatorio inicial; igualmente se acepta la corrección de la página 11, folio 55 de la descripción, identificada como folio 182 en la respuesta. Por lo anterior, se sugiere allegar el capítulo reivindicatorio con las correcciones aceptadas.

Por otra parte, en cuanto a la solicitud de una divisional cabe mencionar que, conforme al artículo N° 36 de la decisión 486/2000, el solicitante puede en cualquier momento dividir su solicitud, o la oficina requerir al solicitante para que lo haga si esta no cumpliera con el requisito de unidad de invención, lo cual no es el caso de la solicitud en estudio ya que se observa que la materia reivindicada en las pretendidas solicitudes separadas, se solapan como se evidencia en la fórmula (Ia), la cual es una modalidad de la fórmula general (I). Adicionalmente, el requerimiento (artículo 45, Marzo 14/08) en el punto 3.1, se refiere a que la materia que se pretende proteger es muy amplia, pero no se sugiere que no posea unidad de invención, por lo tanto la solicitud presentada inicialmente con el expediente N° 04-118235 y radicada en fecha Noviembre 24 de 2004, corresponde a un único concepto común inventivo.

En consecuencia no se acepta la solicitud de una divisional por lo tanto este despacho, dará curso al trámite, con base en la información (descripción y capítulo reivindicatorio) radicada con el expediente N° 04-118235, en fecha Noviembre 24 de 2004.

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 AGO 2008

270
280

REPÚBLICA DE COLOMBIA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PUBLICACIÓN DE RECTIFICACIÓN

EXPEDIENTE No. 04 118.235

De acuerdo a la solicitud de fecha 18/08/2005

Se publicó en la sección de rectificaciones gaceta No. 596
de fecha 30/09/2008

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

RESOLUCION Nº 3 4 9 7 5

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/04-118235

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 24 de noviembre del 2004 bajo el número 04118235, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B", para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.(...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 277 a 279 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente. Frente a dicho requerimiento no hubo pronunciamiento alguno por parte del mismo, por lo cual es procedente negar el privilegio de patente solicitado con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION Nº 3 4 9 7 5

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. PCT/04-118235

correspondiente a "DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

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

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

19 SET. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

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

279
283SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIACOMO CONTINUAR
LA CONSULTA

RESOLUCION 34975 de fecha 19/09/2008

Establece Notificar a: LLOREDA RICAURTE ALICIA

Con notificación directamente a: LLOREDA RICAURTE ALICIA

Vinculación del Notificado al Asunto: APODERADO

Notificación: MEMORIAL • NOTIFICAR

Fecha de Notificación: 26/09/2008 (dd/mm/aaaa)

Forma de Comunicar la Notificación: LOCAL

Fecha V/miento Notificación Personal: 29/09/2008 (dd/mm/aaaa)

Fecha de Ejecutoria Individual:

Despacho Comisorio:

Renuncia a Término:

Estado General de la providencia • RESOLUCION 34975 de fecha 19/09/2008

Providencia Recurrída NO

Fecha de Notificación

Fecha de Ejecutoria

Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)

ALLE 72 NO. 5-83 PISO 5 BOGOTA COLOMBIA de la ciudad de BOGOTA D.C., Procesada en fecha 19/09/2008

Estado de Correspondencia: ENVIADO, de fecha 2008-09-22 08:00:00

Salir

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN № 4 1 4 2 6

Por la cual se revoca de oficio una resolución

Rad. PCT 04 118235

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
Decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 34975 de 19 de septiembre de 2008 la Superintendencia de Industria y Comercio negó la solicitud de patente de invención denominada "DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B"

SEGUNDO: Que según lo establecido en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un periodo de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

TERCERO: Que en este caso consideró la Administración que era necesario requerir al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 277 a 279 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Por considerar que no hubo pronunciamiento alguno por parte del solicitante frente a dicho requerimiento se profirió la resolución objeto de esta revocatoria; sin embargo, esto no es acorde con la realidad teniendo en cuenta que verificada la fecha de vencimiento con que cuenta el solicitante para responder el oficio 10377 de 15 de agosto de 2008 este a la fecha no ha vencido, por lo tanto nunca ha debido negarse la patente en cuestión.

CUARTO: Que de acuerdo con la disposición del artículo 69 del Código Contencioso Administrativo, "Los actos administrativos deberán ser revocados por los mismos funcionarios que los hayan expedido o por sus inmediatos superiores, de oficio o a solicitud de parte, en cualquiera de los siguientes casos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN **Nº 4 1 4 2 6**
Por la cual se revoca de oficio una resolución

Rad. PCT 04 118235

- 2o) Cuando no estén conformes con el interés público o social, o atenten contra él;
3o) Cuando con ellos se cause agravio injustificado a una persona”.

Por lo anteriormente expuesto, resulta procedente revocar la Resolución 34975 de 19 de septiembre de 2008, en el sentido de mantener el término con que cuenta el solicitante para dar respuesta a las objeciones de carácter técnico planteadas en el oficio 10377 de 15 de agosto de 2008 de la patente negada.

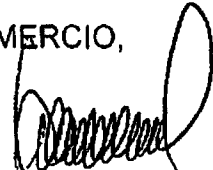
RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Revocar de oficio la Resolución 34975 de 19 de septiembre de 2008 por medio de la cual se negó la solicitud de patente de invención, teniendo en cuenta que el término para dar respuesta a las objeciones de carácter técnico planteadas en el oficio 10377 de 15 de agosto de 2008 aún no han vencido.

ARTICULO TERCERO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte en su calidad de apoderada de la sociedad F.Hoffmann – La Roche AG o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los **28 OCT. 2008**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 No 5 – 83, piso 5
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIA

COMO CONTINUAR LA CONSULTA	
RESOLUCION 41426 de fecha 28/10/2008	
Establece Notificar a:	LLOREDA RICAURTE ALICIA
Con notificación directamente a:	LLOREDA RICAURTE ALICIA
Vinculación del Notificado al Asunto :	APODERADO
Notificación :	MEMORIAL • NOTIFICAR
Fecha de Notificación :	31/10/2008 (dd/mm/aaaa)
Forma de Comunicar la Notificación :	LOCAL
Fecha V/miento Notificación Personal:	06/11/2008 (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ejecutoria Individual :	10/11/2008 (dd/mm/aaaa)
Despacho Comisorio:	
Renuncia a Término:	
Estado General de la providencia • RESOLUCION 41426 de fecha 28/10/2008	
Povidencia Recurrída	NO
Fecha de Notificación	31/10/2008 (dd/mm/aaaa) con base a datos del sistema
Fecha de Ejecutoria	10/11/2008 (dd/mm/aaaa) Dispuesta por el Sistema con base en datos relacionados
Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)	
CALLE 72 NO. 5-83 PISO 5 BOGOTA COLOMBIA de la ciudad de BOGOTA D.C. , Procesada en fecha 28/10/2008	
Estado de Correspondencia: ENVIADO , de fecha 2008-10-29 08:00:00	
 Salir	

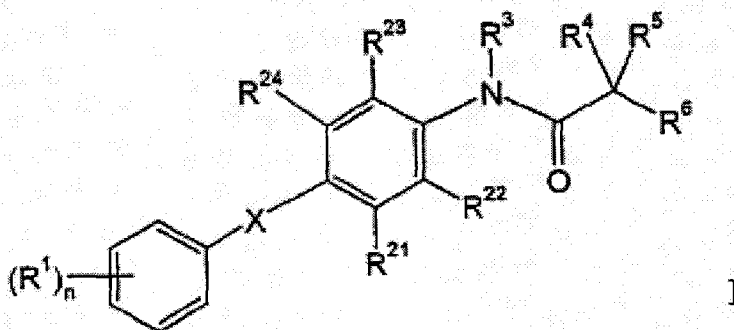
195

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 04-118.235A		(51) Int Cl: C07C 233/25	
22) Fecha de solicitud: 24-11-04		(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 02011639.8	(32) Fecha 29-05-02	(33) País EP
		(72) Inventor(es) JOLIDON, Synese; RODRÍGUEZ SARMIENTO, Rosa, María; THOMAS, Andrew, William; y WYLER, Rene	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29-12-04 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-03 No. de solicitud PCT/EP03/05297		(87) Publicación internacional Fecha: 04-12-03 N° publicación: WO 03/099763 A1	
(54) Título: "DERIVADOS N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuestos de fórmula general



en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

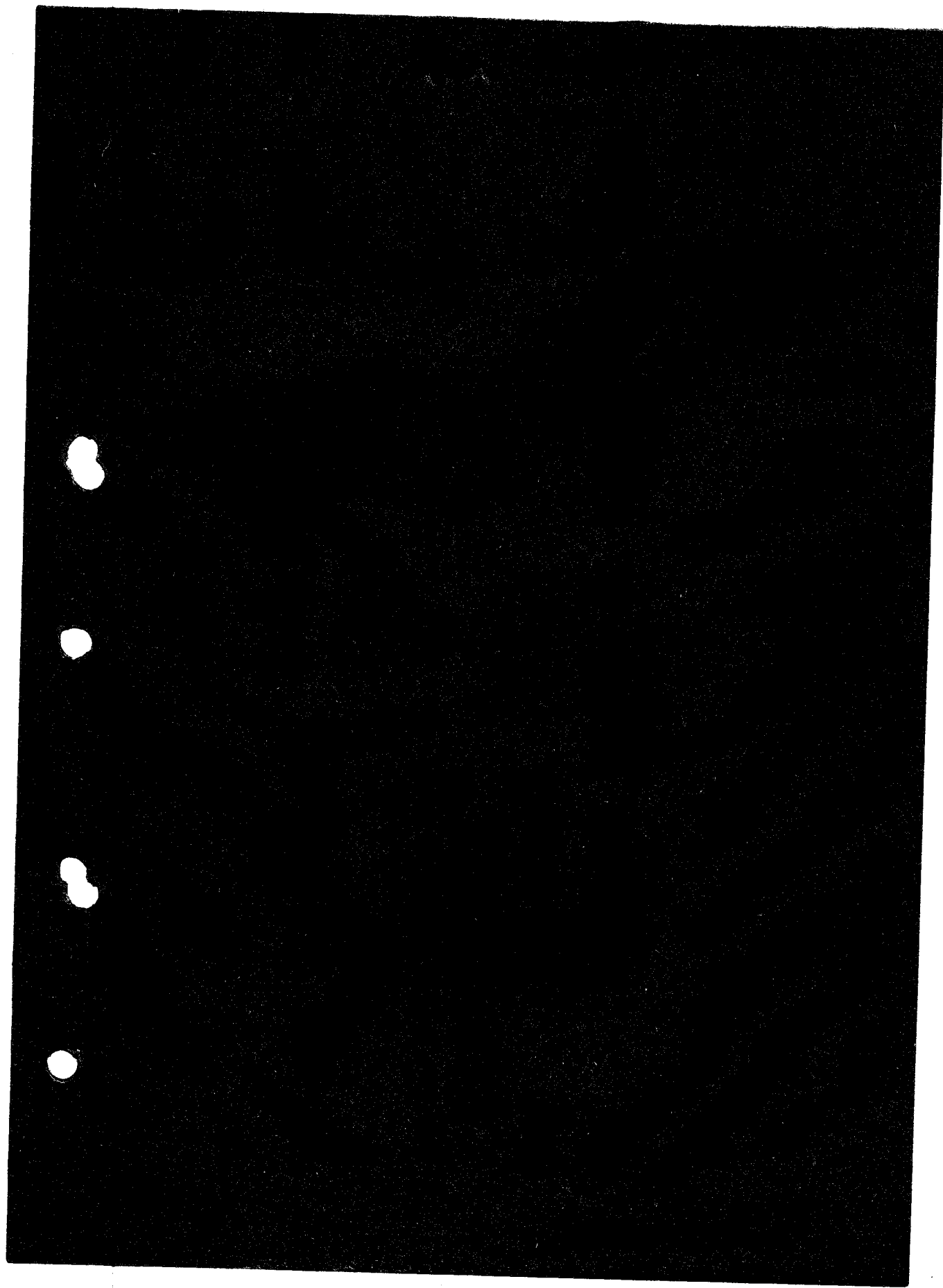
R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

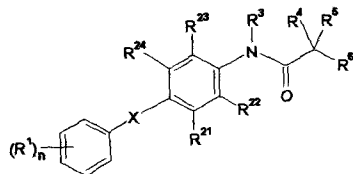
ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), ó -NHC(O)R;

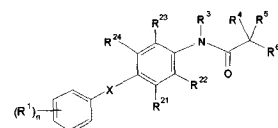


1d7

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
industria y Comercio SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: 04-118.235A (22) Fecha de solicitud: 24-11-04	
(51) Clasificación Internacional: C07C 233/25	
(71) Solicitante(s) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(72) Inventor(es) JOLIDON, Synese; RODRÍGUEZ SARMIENTO, Rosa, María; THOMAS, Andrew, William; y WYLER, Rene	
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 02011639.8
(32) Fecha 29-05-02	(33) País EP
(85) Fecha inicio fase nacional: 29-12-04 (87) Publicación internacional Fecha: 04-12-03	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-03 N° publicación: WO 03/099763 A1 No. de solicitud PCT/EP03/05297	
(54) Título: "DERIVADOS N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B"	



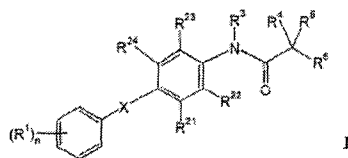
 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: 04-118.235 A		(22) Fecha de solicitud: 24-11-04	
(51) Clasificación Internacional: C07C 233/25			
(71) Solicitante(s) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es) JOLIDON, Synese; RODRÍGUEZ SARMIENTO, Rosa, María; THOMAS, Andrew, William; y WYLER, Rene			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 02011639.8	(32) Fecha 29-05-02	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-12-04		(87) Publicación internacional: Fecha: 04-12-03 No. Publicación: WO 03/099763 A1	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-03 No. de solicitud PCT/EP03/05297			
(54) Título: "DERIVADOS N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B"			



(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Compuestos de fórmula general



en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), ó -NHC(O)R;

R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH₂ ó hidroxilo;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2 ó 3.

X es -CHRO, -OCHR-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- ó -C≡C-;

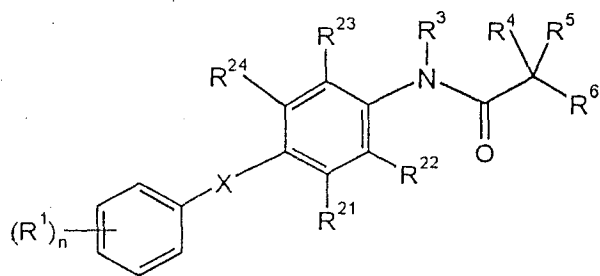
y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismo.

199
197

DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados N-acilamino arilo de fórmula general



I

5

en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

15 R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
20 ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de

- grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH_2 ó hidroxilo;
- R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- n es 0, 1, 2 ó 3.
- 5 X es $-\text{CHRO}$, $-\text{OCHR}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

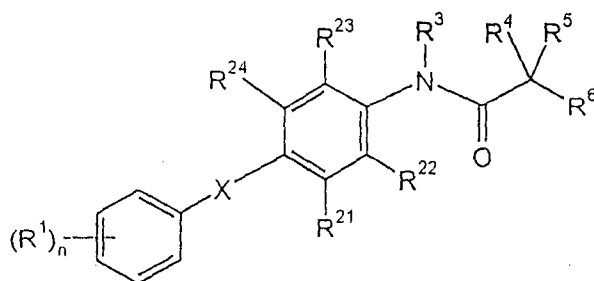
y a las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general

10 I son inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B, y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA MONOAMINO OXIDASA B

Esta invención se refiere a derivados N-acilamino arilo,
de fórmula general



5 en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono
ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono

10 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del
grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1
a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6
átomos de carbono ó -CHO;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del
grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de
carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al
20 cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7
átomos de carbono;

R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono), -CN, -NR, ó -NHC(O)R.

átomos de carbono, NH_2 ó hidroxilo;
R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
n es 0, 1, 2 ó 3.
X es $-\text{CHRO}$, $-\text{OCHR}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
5 ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

y a las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula general I son inhibidores selectivos de las monoamino oxidasas B.

10 La monoamino oxidasa (MAO, EC 1.4.3.4) es una enzima que contiene una flavina, responsable de la desaminación oxidante de los neurotransmisores monoamino endógenos, tales como la dopamina, serotonina, adrenalina o noradrenalina y trazas de aminas, p. ej., feniletilamina, así como también un número de
15 amino xenobióticos. La enzima existe en dos formas, MAO-A y MAO-B, codificadas por diferentes genes (A. W. Bach y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 4934-4938) y difieren en la distribución en los tejidos, estructura y especificidad del substrato. La MAO-A tiene una mayor afinidad para la
20 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 entre los que se incluyen el
25 cerebro (A.M. Cesura y A. Pletscher, *Prog. Drug Research* 1992, 38, 171-297). La actividad de la MAO-B del cerebro parece aumentar con la edad. Este aumento se ha atribuido a la gliosis asociada con el envejecimiento (C.J. Fowler y

- 4 -

col., *J. Neural. Transm.* 1980, 49, 1-20). Adicionalmente, la actividad de la MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (P. Dostert y col., *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 555-561) y se ha descubierto que está muy altamente expresada en los astrocitos alrededor de las placas seniles (Saura y col., *Neuroscience* 1994, 70, 755-774). En este contexto, dado que la desaminación oxidante de las monoaminas primarias mediante la MAO produce NH_3 , aldehidos y H_2O_2 , agentes con toxicidad establecida o potencial, parece que es racional pensar en el empleo de inhibidores MAO-B selectivos para el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Parkinson. La inhibición de la MAO-B causa una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y con ello 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 atribuirse también al esfuerzo oxidante debido a la actividad MAO aumentada y la consiguiente mayor formación de H_2O_2 por la MAO-B. Por lo tanto, los inhibidores de la MAO-B pueden actuar tanto para reducir la formación de radicales de oxígeno como para elevar los niveles de monoaminas en el cerebro.

Dada la implicación de la MAO-B en los trastornos neurológicos mencionados más arriba, existe un considerable interés para obtener potentes y selectivos inhibidores que permitirían un control sobre esta actividad enzimática. La farmacología de algunos inhibidores conocidos de la MAO-B se describe por ejemplo por D. Bentué-Ferrer y col. in *CNS Drugs*

1996, 6, 217-236. Mientras que una principal limitación de la actividad irreversible y no selectiva inhibidora de la MAO, es la necesidad de observar precauciones en la dieta debido al riesgo de inducir una crisis hipertensiva cuando se ingesta la tiramina dietética, así como también las potenciales interacciones con otros medicamentos (D. M. Gardner y col., *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 99-104), estos casos adversos son de menos interés con los inhibidores MAO reversibles y selectivos, en particular de la MAO-B. Así pues, existe la necesidad de inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad y sin los adversos efectos colaterales típicos de los inhibidores irreversibles de MAO con baja selectividad para la enzima.

Objeto de la presente invención por lo tanto es el proporcionar unos compuestos que deben tener los criterios mencionados más arriba. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I de la presente invención tienen el potencial para ser inhibidores altamente selectivos de la MAO-B. Sujetos de la presente invención son además, un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula I así como también el empleo de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B, y respectivamente, su empleo para la producción de los correspondientes medicamentos.

Las siguientes definiciones de términos generales empleados en la presente solicitud de patente se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Debe notarse que cuando se emplean en

la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "un" (o "una") y "el" (o "la") incluyen también las formas del plural, a no ser que el contexto indique otra cosa.

5 El término "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" ("alquilo inferior") empleado en la presente solicitud, significa radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia con 1 a 3 átomos de carbono, como p. ej., metilo,
10 etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, y similares. En consecuencia, el término "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" significa un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono.

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

"Halogeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" ó halogeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, significa el radical alquilo inferior o radical alcoxilo inferior,
20 respectivamente, como se define aquí, substituido en cualquier posición con uno o más átomos de halógeno como se definen aquí. Ejemplos de radicales halogenoalquilo incluyen pero no están limitados a, 1,2-difluorpropilo, 1,2-dicloro-propilo, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,2.tricloro-
25 etilo, y 1,1,1-trifluorpropilo, y similares". "Halogeno-alcoxilo" incluye el trifluormetiloxilo.

"Alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" significa el radical -O-R, en donde R es un radical alquilo inferior como

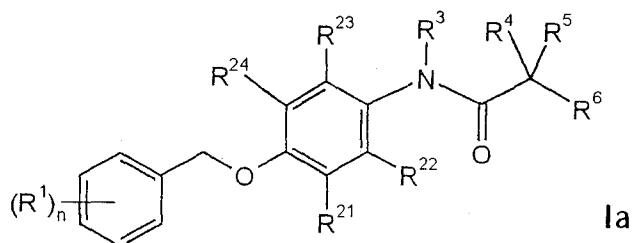
- 7 -

se ha definido aquí. Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen aunque no están limitados a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

El término "cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono" significa un grupo carbocíclico saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo es el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y estos grupos pueden opcionalmente ser substituidos por uno o dos substituyentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significan las sales que son farmacéuticamente aceptables, generalmente fiables, no tóxicas, y ni biológica ni por otra parte indeseables, y que tienen la deseada actividad farmacológica del compuesto original. Estas sales son las derivadas de un ácido inorgánico u orgánico o de una base. Si es posible, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales farmacéuticas. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables están incluidas en la presente invención.

Entre los compuestos de la presente invención se prefieren ciertos compuestos de fórmula I, por ejemplo los compuestos de fórmula Ia.



207

- 8 -

en donde

- R^1 es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 R^{21}, R^{22}, R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;
- R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R^4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 ó R^4 y R^5 forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
- R^6 es $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$; $-\text{COOR}^9$; ó $-\text{CN}$;
- R^7 y R^8 independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;
- 15 R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y
- n es 1, 2 ó 3.

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

Son además preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en donde X es CH_2O , R^1 es flúor o trifluormetilo y R^6 es $-\text{COOCH}_3$, por ejemplo, los siguientes compuestos:

Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-bencil-

29

oxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico ó

Ester metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico.

Además, son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde X es CH_2O y R^6 es CONH_2 , por ejemplo, los siguientes compuestos:

Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-amida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida,

N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-(4-benciloxi-fenil)-malonamida,

- 10 -

N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,

N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,

5 N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida ó

Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida.

Son preferidos los compuestos de fórmula I en donde X es -OCH₂- y R⁶ es -NHCOCH₃ ó -NHCOH. Ejemplos de estos compuestos
10 son los siguientes:

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,

15 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida, ó

N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida.

Son también preferidos los compuestos de fórmula I en
20 donde X es -OCH₂- y R⁶ es -NH₂.

El siguiente compuesto es un ejemplo de los mismos:

2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida.

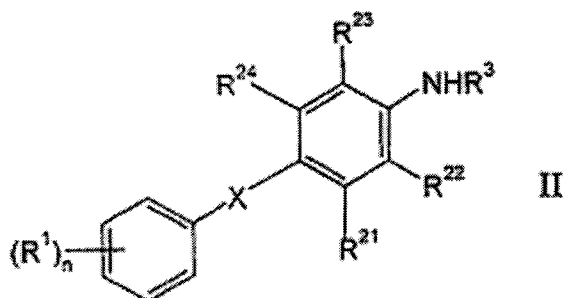
Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son
25 aquellos en los que X es -CH=CH- y R⁶ es -COOCH₃ ó -CONH₂, por ejemplo, los siguientes:

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico,

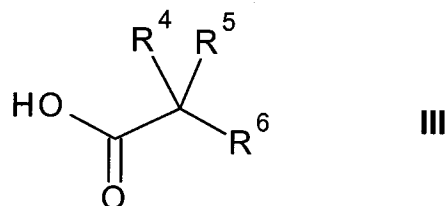
210
208

N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,
N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida ó
Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-
vinil]-fenil}-malonámico,

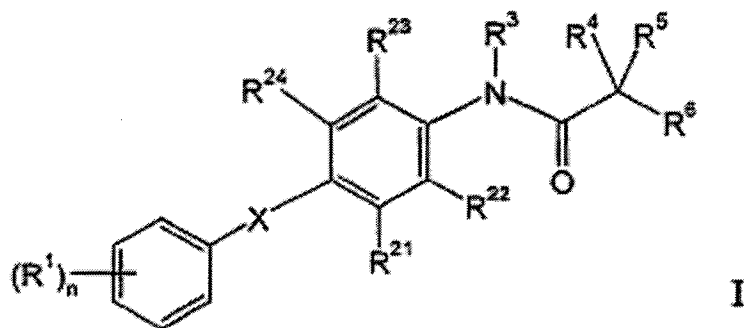
Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula



y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula I
en una sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, se muestra en el
esquema 1 una posibilidad de numeración de los átomos

letra A son accesibles a través de la sustitución nucleófila de compuestos nitro aromáticos que contienen grupos lábiles p-sustituídos con alcoholes bencílicos o tioles. Los grupos lábiles P-sustituídos pueden ser por ejemplo halógenos (F, Cl, Br, I), tosilatos, mesilatos o triflatos. Estas reacciones de sustitución pueden ser efectuadas tal cual o en disolventes inertes como por ejemplo tolueno o xileno. Las temperaturas de reacción preferidas son entre 50°C y 150°C. Alternativamente, los compuestos A pueden prepararse mediante la síntesis de éteres de Williamson, partiendo de p-nitrofenoles y haluros bencílicos, tosilatos, mesilatos o triflatos. Las bases empleadas pueden ser por ejemplo, alcoholatos o carbonatos (carbonato de sodio, potasio o cesio). Los disolventes preferidos son alcoholes inferiores, acetonitrilo o cetonas inferiores a temperaturas entre 20°C y la temperatura de reflujo. Otro método es la copulación de Mitsunobu de alcoholes bencílicos con p-nitrofenoles. La reacción se efectúa como habitualmente en disolventes inertes por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, empleando dialquil-azo-dicarboxilatos en presencia de fosfinas (por ejemplo tributil- o trifenil-fosfina).

Los compuestos intermedios A se reducen a los amino compuestos B empleando la hidrogenación catalítica (por ejemplo, platino sobre carbón en alcoholes inferiores, acetato de etilo o tetrahidrofurano). Una alternativa es la reducción del grupo nitro mediante metales como hierro, estaño o zinc en medios ácidos como ácido clorhídrico diluido o ácido acético. Los metales pueden reemplazarse también por

212
210

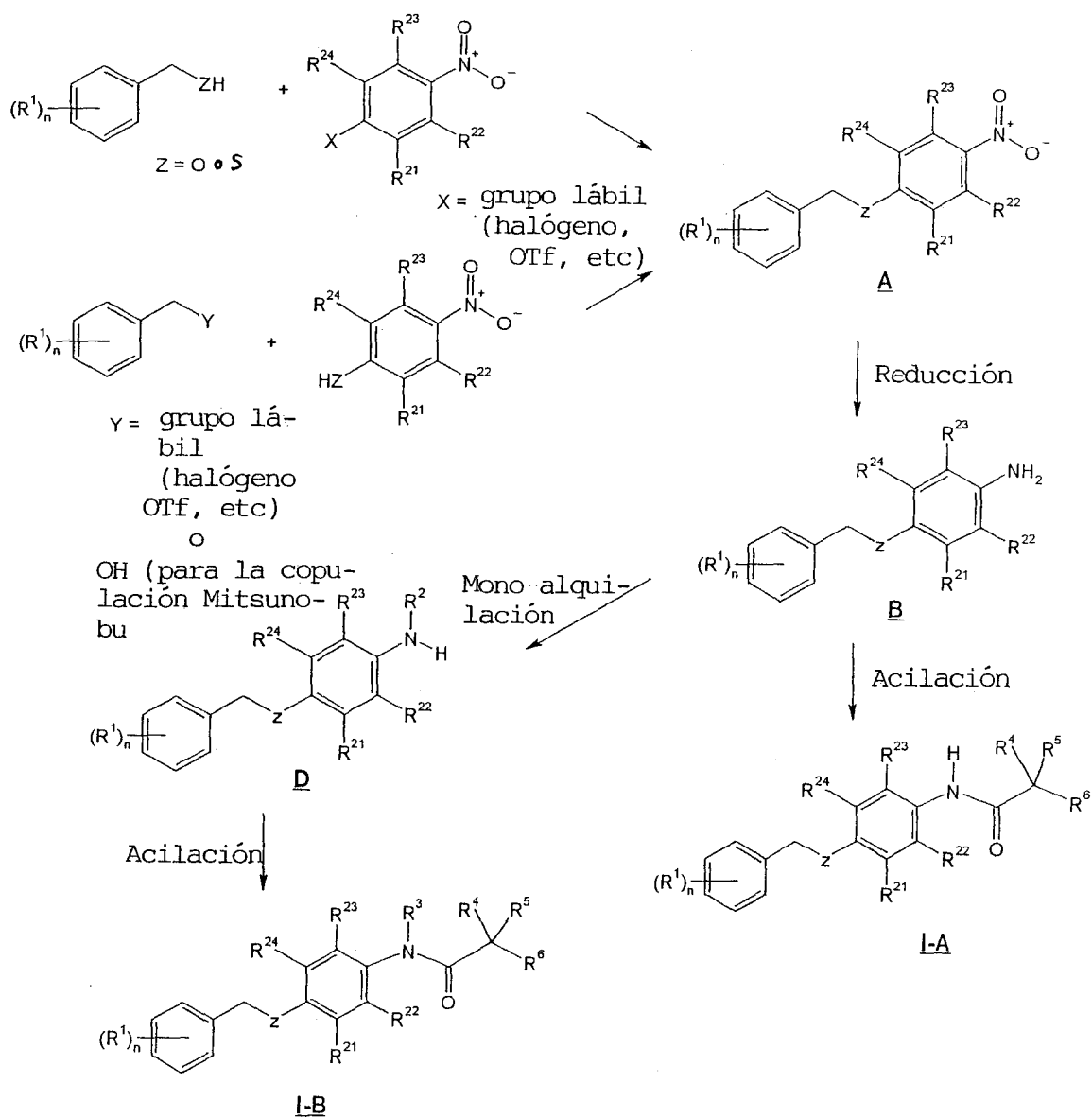
sales metálicas (por ejemplo, cloruro de estaño (II)).

Los compuestos intermedios B pueden acicalarse por métodos ya conocidos para dar los compuestos deseados I-A. Estas reacciones pueden efectuarse con cloruros de ácido y bases (por ejemplo, trialquilaminas, carbonato de sodio o potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio), eventualmente en presencia de un catalizador de acilación (p. ej., 1 a 10 moles % de N,N-dimetil-4-aminopiridina) en disolventes como diclorometano, acetato de etilo o acetonitrilo, de preferencia a temperatura ambiente. Una alternativa es la ya conocida copulación de un ácido con la amina B empleando reactivos de copulación como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) ó el 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) en disolventes como diclorometano, éter dietílico o THF, de preferencia de 0 a 40°C. Los compuestos intermedios B pueden también ser primordialmente monoalquilados mediante métodos ya conocidos (ver por ejemplo, Johnstone y col, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2233 ó Krishnamurthy y col., *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3315) para dar compuestos D. A continuación, éstos se acilan como se ha descrito previamente para conducir a los compuestos deseados I-B.

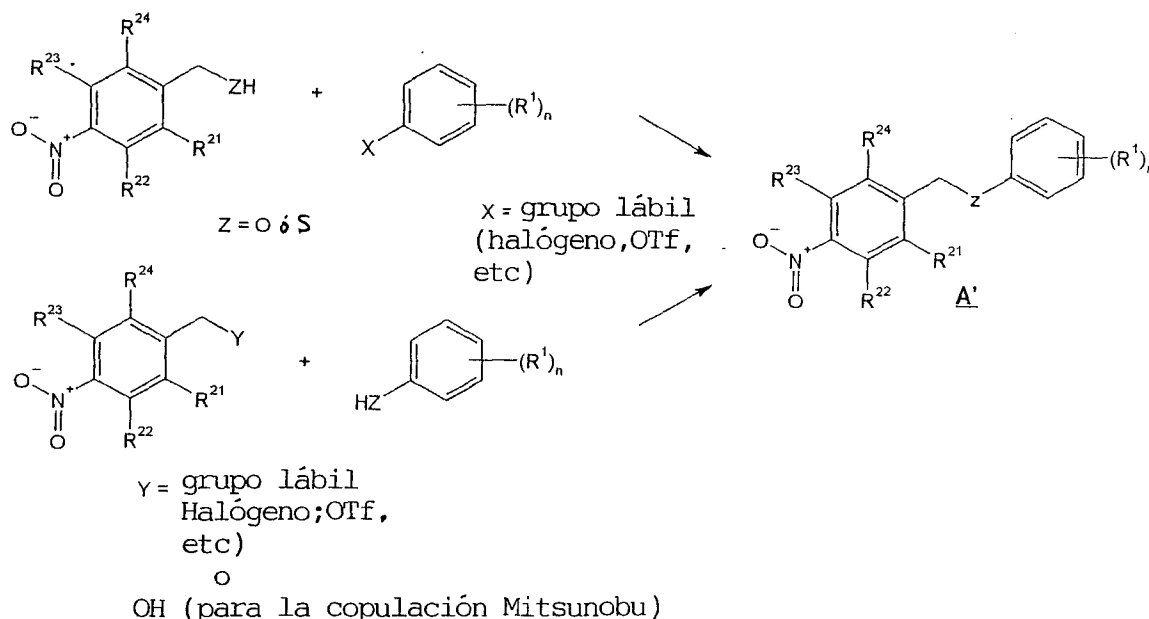
Los compuestos con uniones éter o tioéter invertidas pueden obtenerse mediante reacciones similares, como se ha descrito en el esquema 1a. Los compuestos intermedios A' se transforman además a continuación en los productos finales mediante las secuencias de reacción ya mencionadas en el esquema 1.

Pueden efectuarse manipulaciones adicionales del grupo funcional mediante métodos estándar sobre los compuestos acilados para obtener todos los compuestos de fórmula I (por ejemplo: funcionalizando la posición malónica por desprotonización y reacción con electrófilos).

Esquema 1



Esquema 1a



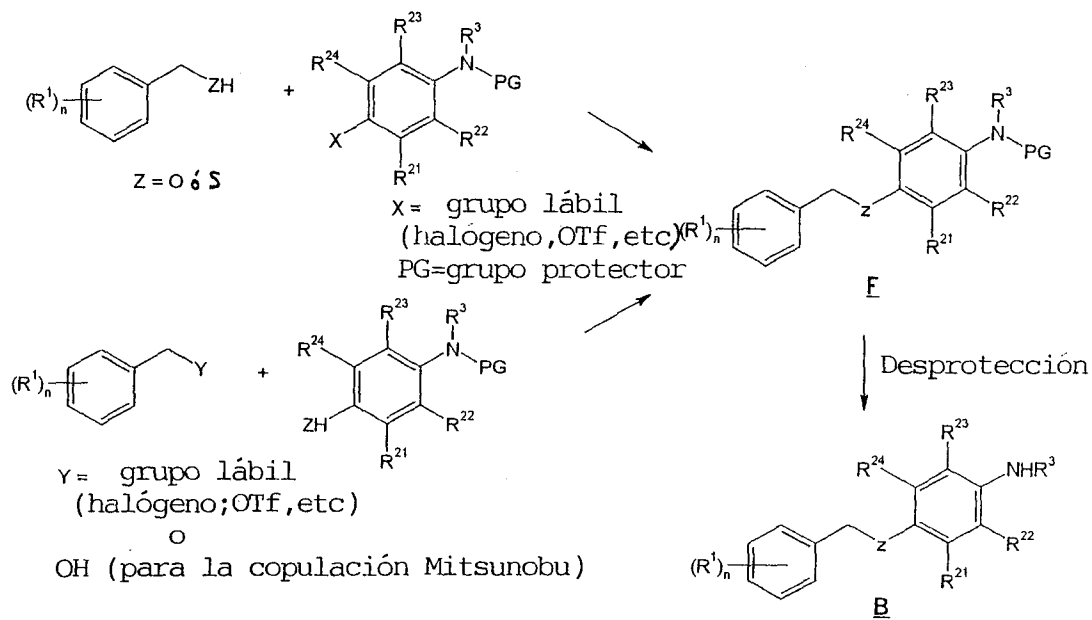
5

Alternativamente, de acuerdo con la presente invención, los compuestos E pueden prepararse también por alquilación de p-hidroxianilinas N-protegidas, con haluros bencílicos o mediante la copulación de Mitsunobu de p-hidroxianilinas N-protegidas, con alcoholes bencílicos (esquema 2) mediante los métodos descritos previamente. Los grupos protectores PG pueden ser, por ejemplo, N-Boc (N-terc.-butoxicarbonilo) ó N-acetilo. La desprotección de F conduce a los compuestos intermedios B.

15

Obviamente, los compuestos con uniones éter y tioéter invertidas, pueden prepararse mediante secuencias de reacción similares, invirtiendo los modelos de sustituyentes sobre los grupos aromáticos.

Esquema 2

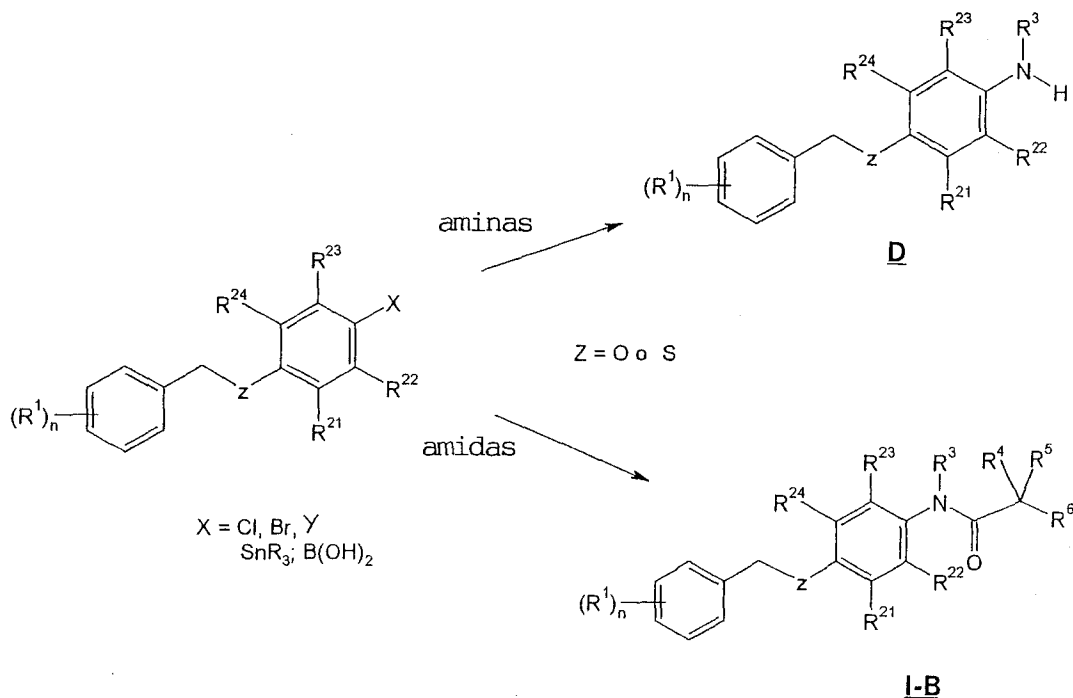


5

Otro método para preparar compuestos del tipo D ó I-B comprende reacciones de copulación cruzada de arilestannatos (Lam y col., *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3091), arilboronatos (Lam y col., *Synlett* 2000, 5, 674); Chan y col., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933) ó haluros de arilo (Buchwald y col., *J. Amer. Chem. Soc.* 1996, 118, 7215) con las correspondientes aminas o amidas (esquema 3).

10

Esquema 3



5 De nuevo, pueden prepararse compuestos con uniones éter y tioéter mediante secuencias de reacción similares, invirtiendo modelos de substituyentes sobre los grupos aromáticos.

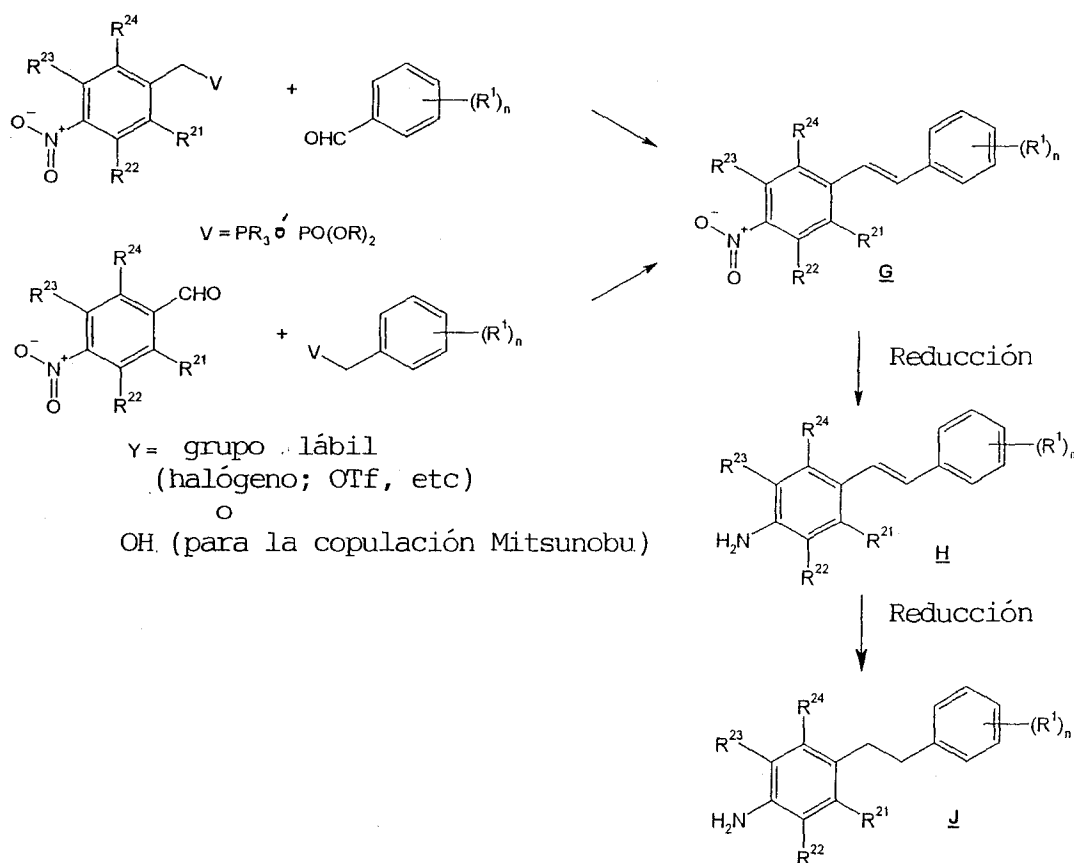
Una posibilidad para preparar compuestos I en los que X es -CH₂-CH₂- ó -CH=CH- se muestra en el esquema 4. Las reacciones Wittig o Wittig-Horner entre fosfor-iluros y aldehidos aromáticos en condiciones estándar conducen a los derivados de estireno G. Estos compuestos intermedios pueden reducirse a compuestos intermedios H ó J. Habitualmente la reducción de G mediante condiciones tipo Bechamp conduce a compuestos H, los cuales pueden a continuación reducirse a compuestos J mediante hidrogenación catalítica. Empleando condiciones de hidrogenación más severas, los compuestos G

10

15

pueden reducirse en un paso para dar el compuesto J. Los compuestos H ó J se procesan a continuación por los métodos descritos en el esquema 1 para suministrar los productos finales I. Otro método para preparar compuestos del tipo G implica la nitración de derivados del estireno.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula I son, como ya se ha mencionado más arriba, inhibidores de la monoamino oxidasa B, y pueden ser empleados para el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales los inhibidores de la MAO-B pueden ser beneficiosos. Estas incluyen los trastornos neurológicos graves y crónicos, trastornos de la cognición y déficits de memoria. Los transtornos neurológicos tratables son por

ejemplo los procesos degenerativos traumáticos o crónicos del sistema nervioso, como p. ej., la enfermedad de Alzheimer, otros tipos de demencia, deterioro cognitivo mínimo o enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen enfermedades psiquiátricas como p. ej., 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 los síndromes de abstinencia inducidos por el abuso del alcohol, nicotina y otras drogas adictivas. Otras indicaciones tratables pueden ser el síndrome de deficiencia de recompensa (G. M. Sullivan, solicitud de patente internacional n° WO 01/34172 A2), neuropatía periférica causada por la quimioterapia del cáncer (G. Bobotas, solicitud de patente internacional n° WO 97/33572 A1), ó el tratamiento de la esclerosis múltiple (R.Y. Harris, solicitud de patente internacional n°. WO 96/40095 A1) y otras enfermedades neuroinflamatorias.

Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

La actividad farmacológica de los compuestos se ensayó empleando el siguiente método:

Los ADNC que codifican las MAO-A y MAO-B fueron transfectados transitoriamente en células EBNA empleando el procedimiento descrito por E.J. Schlaeger y K. Christensen (Transient Gene Expression in Mammalian Cells Grown in Serum-free Suspension Culture; Cytotechnology ("Expresión génica transitoria en el crecimiento de células de mamíferos en

cultivo de suspensión exento de suero"), 15: 1-13, 1998). Después de la transfección, las células se homogeneizaron por medio de un homogeneizador Politron en 20 mM de tampón Tris HCl, pH 8,0, conteniendo 0,5 mM de EGTA y 0,5 mM de fluoruro de pentilmetansulfonilo. Se obtuvieron membranas celulares por centrifugación a 45.000 x g y después de dos pasos de lavado, con 20 mM de tampon de Tris HCl, pH 8,0 conteniendo 0,5 mM de EGTA, las membranas fueron eventualmente resuspendidas en el tampón más arriba mencionado y se guardaron alícuotas a -80°C hasta su empleo.

La actividad enzimática de las MAO-A y MAO-B se ensayó en placas de 96 pocillos empleando un ensayo espectrofotométrico adaptado del método descrito por M. Zhou and N. Panchuk-Voloshina ("A One-Step Fluorometric Method for the Continuous Measurement of Monoamine Oxidase Activity, Analytical Biochemistry") (Un método fluorométrico de un paso para la medición continua de la actividad de la monoamino oxidasa, Bioquímica Analítica, 253: 169-174, 1997). En resumen, los alícuotas de membrana se incubaron en tampón 0,1 M 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, dió principio la reacción enzimática mediante la adición del substrato triamina de MAO juntamente con 1 U/ml de peroxidasa de rábano salvaje (Roche Biochemicals) y 80 µM de N-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina (Amplex Red, Molecular Probes) ("Rojo Amplex. Sondas moleculares"). Las muestras fueron además incubadas durante 30 minutos a 37°C en un volumen final de 200 µl y a

- 21 -

continuación, se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 570 nm empleando un lector SpectraMax de placas (Molecular Devices) ("Aparatos 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.

Los valores IC_{50} se determinaron a partir de las curvas de inhibición obtenidas empleando nueve concentraciones de inhibidor por duplicado, suministrando datos a una ecuación logística de cuatro parámetros empleando un programa de ordenador.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores específicos de la MAO-B. Los valores de IC_{50} de los compuestos preferidos de fórmula I medidos en el ensayo descrito más arriba, están en el margen de 1000 nM o menos, típicamente 100 nM o menos, e idealmente 50 nM o menos.

En la tabla que sigue se describen algunos valores de IC_{50} (nM) de compuestos preferidos.

Ejemplo No.	IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	IC_{50} (nM)
1	11	39	5
2	7.9	40	15
3	10.9	41	13
6	13	44	9
8	9.6	47	14
9	7.2	48	19
10	11.2	49	10

24
24

- 22 -

11	7.5	50	6
14	9	56	10
25	11	57	18
27	11	66	16
28	8	70	11
29	8	72	7
34	18	75	13
38	16	76	16

Los compuestos de fórmula 1 pueden emplearse como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oral-
5 mente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p. ej., en forma de supositorios, o parenteralmente p. ej., en
10 forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con soportes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Como tales soportes pueden emplearse por ejemplo, la lactosa, almidón de
15 maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Soportes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y

similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa no se requieren habitualmente soportes sin embargo, en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo, el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Coadyuvantes como p. ej., los alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares pueden emplearse para soluciones de inyecciones acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como regla general no es necesario. Soportes adecuados para supositorios son por ejemplo los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles 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 enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención en cuanto es un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, el cual comprende la aportación de uno o más compuestos de fórmula I, y si se desea una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica, conjuntamente con uno o más soportes terapéuticamente inertes.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio de la solicitud número **04-118.235** original se encuentra ahora dirigido a proteger compuestos de la fórmula general Ia que actúan como inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B (MAO-B), sobre la cual se ha señalado en forma específica que el grupo sustituyente X corresponde a un grupo $-CH_2O-$, y al proceso particular para la obtención de dichos compuestos de fórmula Ia.

- (2) Una solicitud fraccionada No. **04-118.235A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 9 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 1, 7 a 13 y 15 de la solicitud original número **04-118.235**.

Adicionalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que es deseo del solicitante hacer una modificación voluntaria sobre el alcance de la reivindicación 1 originalmente presentada, correspondiente a la reivindicación 1 de la nueva solicitud divisional ahora presentada, consistente en la eliminación de los significados "**CN**" y "**NR₂**" para el grupo sustituyente **R⁶**.

?

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **04-118.235A** se encuentra dirigida a proteger los compuestos de fórmula general I que actúan como inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B (MAO-B) y lleva como título "**DERIVADOS DE N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B**".

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

- (1) Solicitud número **04-118.235**: **"DERIVADOS DE N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B"**

(a) Recibo número 08 - 44,779 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones expuestas anteriormente;

(b) Resumen - Objeto y Finalidad de la Invención, el cual ha sido modificado

(c) Nuevo capítulo reivindicatorio modificado compuesto por **7 reivindicaciones** que comprende las reivindicaciones 2 a 6, 13 y 15 originalmente presentadas, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 7, cuyo sustento se encuentra adicionalmente en la descripción de la solicitud número **04-118.235** inicialmente radicada el 24 de Noviembre de 2004; y

(d) Tabla de Actividades Biológicas señalada en el presente escrito.

(2) **Solicitud Divisional A: "DERIVADOS DE N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B".**

(a) Recibo número 08 - 44,793 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

(b) Resumen - Objeto y Finalidad de la Invención, el cual corresponde al de la solicitud original número **04-118.235**, con el fin de hacer referencia al objeto mencionado en el numeral (2) del punto anterior;

(c) Páginas 2 a 69 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **04-118.235** inicialmente presentada;

(d) Páginas 70 a 73 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **9 reivindicaciones** que comprenden las reivindicaciones 1, 7 a 13 y 15 originalmente presentadas en la solicitud número **04-118.235**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 9, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **04-118.235** inicialmente radicada;

(e) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;

(f) En original y copia de 6cm x 6cm, Arte Final del invento, para publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;

derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2004-11-08-579;

- (h) Fotocopia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Basilea, Suiza;
- (i) Tarjeta de propietario; y
- (j) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

5. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo descriptivo de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

- (i) *"Los términos, tales como **alcoxilo de C1-C6, alquilo de C1-C6, -COOalquiloC1-C6, halógeno-alquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7**, son muy ambiguos e imprecisos lo cual conlleva a que la materia que se desea proteger sea tan amplia"* (resaltado fuera de texto);
- (ii) *"Los ejemplos de la descripción no sustentan la gran cantidad de compuestos que se pueden obtener al realizar las muchas sustituciones que se pretende reclamar en la presente solicitud, reivindicación 1"* (resaltado fuera de texto); y
- (iii) *"El reactivo de fórmula (III) (folios 55, 159) tiene como sustituyentes **R3**, R4 y R5 y no R4, R5 y R6 como aparece en los compuestos de fórmula (I) (folios 44, 114)".*

En forma análoga, la claridad del capítulo reivindicatorio fue objetada con base en el argumento único de que *"Los términos, tales como **alcoxilo de C1-C6, alquilo de C1-C6, -COOalquiloC1-C6, halógeno-alquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7**, son muy ambiguos e imprecisos lo cual conlleva a que la materia que se desea proteger sea tan amplia"* (resaltado fuera de texto).

variables R^3 , R^4 y R^5 en la fórmula (III) de la página 11 y de la reivindicación 13, correspondiente a la nueva reivindicación 10 del capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud original, para que coincidan con los grupos R^4 , R^5 y R^6 que aparecen en la fórmula (I), de forma tal que se mantenga la coherencia a lo largo del texto de la solicitud.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que el texto de la descripción para la nueva solicitud divisional se presenta incluyendo la página 11 corregida de conformidad con la modificación anteriormente resaltada.

Ahora bien, en relación con las objeciones de falta de claridad restantes (puntos 3.1 y 3.2 del Concepto Técnico número **552**), el solicitante se permite señalar al señor Examinador que los términos objetados no pueden ser considerados como ambiguos e imprecisos, dado que el lector versado en la materia tiene una comprensión clara de que está incluido y que no está incluido dentro del alcance de la solicitud, debido precisamente al significado que estos términos comúnmente tienen para aquellos versados en las ciencias químicas.

Adicionalmente, dado que los términos objetados especifican claramente el número de átomos de carbono que pueden incluir las diferentes funciones químicas que componen a los grupos sustituyentes, es perfectamente evidente que no se ha dejado ningún espacio para que terceros puedan hacer una interpretación incorrecta o imprecisa acerca de la materia que puede estar incluida dentro del alcance de la solicitud así definida.

Más aún, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la definición proporcionada a los grupos sustituyentes de la presente solicitud, mediante el número de átomos de carbono que conforman a las diferentes funciones químicas, corresponde a la forma como normalmente se aceptan tales definiciones en el campo de las solicitudes de patente de invención en el área de la química, siendo esta una política que incluso ese mismo Despacho ha adoptado en múltiples oportunidades, cuando ha exigido que grupos como "alquilo inferior", "cicloalquilo", "arilo", entre otros, sean definidos precisamente por el número de átomos de carbono que los componen.

Por lo tanto, me permito manifestar al señor Examinador que **la forma como ha sido definido el alcance del objeto revelado en la presente invención es lo suficientemente clara como para cumplir con las exigencias de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486 de 2000**, toda vez que la información técnica comprendida en la solicitud ha sido expresada mediante una terminología técnica adecuada, que es de fácil comprensión, que está limitada a la representación de situaciones específicas y con la que la persona versada en la materia está completamente familiarizada, tanto que incluso esa

invención relacionadas con compuestos químicos novedosos, tal como ocurre en el presente caso.

Ahora bien, en relación con la posición manifestada por el señor Examinador frente a la falta de sustento que proporcionan los ejemplos de la solicitud, me permito dirigir su atención al hecho de que de acuerdo con la forma como el solicitante concibe y comprende el derecho de patentes, la objeción como tal corresponde a un asunto completamente diferente, el cual radica en el hecho de si los compuestos ejemplificados son de tal naturaleza que puedan proporcionar o no un sustento suficiente para la amplitud de la materia reivindicada y no a una falta de sustento porque no exista un ejemplo específico para cada uno de los posible compuestos que se puedan desprender de la fórmula general reclamada.

En este sentido, el solicitante considera que **los numerosos ejemplos enseñados en la descripción proporcionan un sustento adecuado para cada radical de la estructura general reivindicada, así como también que los valores de IC₅₀ señalados en la tabla de las páginas 21 y 22 de la descripción demuestra que las combinaciones evaluadas no solo corresponden a situaciones de carácter ilustrativo que fundamentan la validez de las diferentes definiciones dadas a los grupos sustituyentes, sino que además son una clara comprobación de que los compuestos de acuerdo con la invención sí presentan la actividad biológica alegada, es decir, sí actúan como inhibidores específicos de la MAO-B.**

En conexión con lo anterior, el solicitante desea dejar en claro que también reconoce que las reivindicaciones deben estar soportadas por la descripción y que el alcance de protección no debe ser más amplio que lo que realmente puede ser justificado con base en su contribución al estado de la técnica. Sin embargo, también resulta pertinente recordar que **las reivindicaciones siempre son generalizaciones de uno o más ejemplos particulares** y que en ese sentido han sido entendidas dentro de la práctica de patentes, en donde se reconoce la validez de solicitar una protección de carácter más amplio al de las realizaciones preferidas, como una retribución al esfuerzo investigativo y técnico desarrollado por los solicitantes, el cual se vería claramente diezmado si el alcance de la materia reivindicada solamente pudiera corresponder a un aspecto particular dentro de todo un trabajo de investigación.

De acuerdo con la comprensión del solicitante, el grado de generalización permitido corresponde a una situación que debe ser juzgada en cada caso particular, a la luz de las enseñanzas proporcionadas por el estado de la técnica relevante. De esta forma, se reconoce que una invención que abre un campo completamente nuevo puede presentar

proporciona al menos una sugerencia a la persona versada en la materia acerca del objetivo de tratar de proporcionar inhibidores selectivos de MAO-B. Por lo tanto, **el solicitante respetuosamente se permite señalar que el alcance actual de la presente solicitud está plenamente justificado por la contribución real que los inventores están haciendo al estado de la técnica.**

No obstante lo anterior, y con el ánimo de facilitar el proceso de evaluación y concesión del privilegio de patente solicitado, es que el solicitante ha decidido dividir la materia objeto de la invención en dos solicitudes, una original modificada y otra nueva divisional también modificada frente a la materia originalmente presentada, en donde en los dos casos ha realizado claras restricciones en cuanto al alcance que desea proteger.

Así mismo, y tal como se volverá a tocar más adelante en la discusión de nivel inventivo, el solicitante se permite presentar junto con este memorial un anexo correspondiente a una **tabla de actividades biológicas determinadas para todos los compuestos ejemplificados** de acuerdo con la información originalmente presentada en la solicitud original, por medio de la cual corrobora tanto que la actividad biológica alegada es cierta para todos los compuestos enseñados, como que la información suministrada es más que suficiente para que una persona versada en la materia pueda comprender el problema técnico abordado y la solución suministrada en forma clara y concisa, de tal manera que si dicha persona versada en la materia quisiera ejecutar las enseñanzas reveladas en la solicitud podría hacerlo sin ningún inconveniente.

En consecuencia, se ha demostrado contundentemente que tanto el capítulo descriptivo como el reivindicatorio poseen la claridad suficiente en sus contenidos y en la forma como han sido expuestos tales contenidos, para reconocer que la solicitud bajo estudio sí cumple con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000, de modo tal que las objeciones en este sentido han sido plenamente contestadas y superadas mediante las modificaciones y argumentos presentados por el solicitante.

Finalmente, me permito señalar que, **debidamente autorizado por mí representado, se han eliminado las reivindicaciones 14, 16 y 17 originalmente presentadas.**

6. **NIVEL INVENTIVO**

De conformidad con los argumentos expuestos por el señor Examinador, la materia de las reivindicaciones 1 a 12 y 14 a 17 de la solicitud como fue originalmente presentada carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento ES 2 218 623 (D1), con

- (i) "El documento del estado de la técnica más próximo es **D1** que enseña compuestos derivados de isoxazol y amidas del ácido protónico, **que son útiles para la modulación de la apoptosis por lo que se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas**" (resaltado fuera de texto);
- (ii) "La diferencia con **D1** es que esta solicitud menciona otros significados para R4 y R5 en lugar de OH-C(=O)-R1, **pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas**" (resaltado fuera de texto);
- (iii) "Conforme a lo anterior el experto en la materia podría realizar las sustituciones sugeridas por el solicitante para obtener los compuestos reivindicados en la cláusula 1 a partir de **D1**, **motivado por la obtención de COMPUESTOS DE N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINO OXIDASA B**, que son útiles para la modulación de la apoptosis por lo que se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas" (resaltado y subrayado fuera de texto); y
- (iv) "Por lo anterior los compuestos reivindicados en esta solicitud se consideran una alternativa a los conocidos en el estado de la técnica útiles para la modulación de la apoptosis por lo que se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas, **sin un efecto sorprendente, que los haga superiores a los compuestos previamente conocidos en D1**. De acuerdo al análisis anterior los compuestos de las reivindicaciones 1-12, 14 y 17 de esta solicitud no tienen nivel inventivo al igual que las composiciones presentadas en las reivindicaciones 15-16, **porque los compuestos que las caracterizan no tienen nivel inventivo**" (resaltado fuera de texto).

De la misma forma, el señor Examinador ha manifestado que la reivindicación de proceso 13 originalmente presentada también carece de altura inventiva con base en el procedimiento de síntesis revelado por el documento EP 0 632 017 (**D2**), toda vez que "El anterior procedimiento sugiere al reclamado en la presente solicitud en la reivindicación 13, ya que como se puede observar estas reacciones son similares a las conocidas en el estado de la técnica (**D2**), la cual es una reacción de adición de **ese mismo tipo de aminas con el ácido cianoacético... y además el proceso reivindicado no muestra una ventaja comparativa sobre el divulgado**" (resaltado fuera de texto).

De conformidad con los argumentos anteriormente expuestos, es completamente claro que resulta necesario hacer una mención corta acerca del problema técnico enfrentado en la presente solicitud, así como también de la solución proporcionada a dicho

problemas técnicos TOTALMENTE DIFERENTES al solucionado en la presente invención, razón por la cual corresponden a documentos que bajo ninguna circunstancia serían considerados por una persona versada en la materia interesada en obtener compuestos con actividad inhibitoria selectiva de la monoamino oxidasa B (MAO-B).

En efecto, tal como se ha expuesto en los antecedentes técnicos de la invención, el efecto técnico fundamental sobre el cual se sustenta la presente invención corresponde a la sorprendente determinación de que los compuestos químicos de acuerdo con la solicitud **son inhibidores potentes y selectivos de las monoamino oxidasas B (MAO-B), tal como se enseña en la Tabla de Actividades Biológicas anexa al presente escrito, en donde se demuestra efectivamente que todos los compuestos ejemplificados en la solicitud exhiben la acción señalada.**

En relación con lo anterior, en la descripción de la solicitud se ha mencionado que la monoamino oxidasa (MAO) es una enzima que contiene una favlina, responsable de la desaminación oxidante de los neurotransmisores monoamino endógenos, tales como la dopamina, serotonina, adrenalina o noradrenalina y trazas de aminos como por ejemplo feniletilamina, así como también un cierto número de amino xenobióticos. Se ha señalado igualmente, que esta enzima existe en dos formas, MAO-A y MAO-B, las cuales son codificadas por genes diferentes y difieren tanto en su distribución en los tejidos, como en estructura y especificidad del sustrato. Es así como la MAO-A tiene una mayor afinidad por la serotonina, octapamina, adrenalina y noradrenalina, mientras que los sustratos naturales para la MAO-B son la feniletilamina y la tiramina.

Algunos estudios han determinado que la MAO-B está ampliamente distribuida en varios órganos, entre los que se incluye el cerebro (A.M. Cesura y A. Pletscher, Prog. Drug Research, **1992**, 38, 171-297) y que la actividad de dicha enzima en éste órgano parece aumentar con la edad, aumento que ha sido atribuido a la gliosis asociada con el envejecimiento. Adicionalmente, se ha encontrado también que la actividad de la MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y se ha descubierto que está altamente expresada en los astrositos alrededor de las placas seniles.

En este contexto, dado que la desaminación oxidante de las monoaminas primarias mediante la MAO produce NH_3 , aldehídos y H_2O_2 , todos agentes con toxicidad establecida o potencial, es razonable pensar en el empleo de inhibidores selectivos para MAO-B en el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Parkinson. La inhibición de la MAO-B causa una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y con ello la

aumentada y la consiguiente mayor formación de H_2O_2 por la MAO-B. Por lo tanto, los inhibidores de MAO-B pueden actuar tanto para reducir la formación de radicales de oxígeno como para elevar los niveles de monoaminas en el cerebro.

Dada la implicación de la MAO-B en los trastornos neurológicos mencionados anteriormente, existe un considerable interés por obtener inhibidores potentes y selectivos que permitan un control efectivo sobre esta actividad enzimática.

Ahora bien, es conocido que mientras que una limitación principal de la actividad inhibidora irreversible y no selectiva de la MAO es la necesidad de observar precauciones en la dieta debido al riesgo reinducir una crisis hipertensiva cuando se ingesta la tiramina dietética, así como también las potenciales interacciones con otros medicamentos, estos casos adversos son de menos interés con los inhibidores MAO reversibles y selectivos, en particular de la MAO-B. En este sentido, existe la necesidad de inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad y sin los efectos colaterales adversos típicos de los inhibidores irreversibles de MAO con baja selectividad para la enzima.

Por lo tanto, **el objeto principal de la presente solicitud es proporcionar compuestos químicos que cumplan con los criterios anteriormente señalados, en cuanto a actividad inhibidora selectiva frente a MAO-B, con los cuales se superen los efectos colaterales no deseados típicos de los inhibidores irreversibles y no selectivos de MAO.**

En este sentido, la presente invención **proporciona una solución satisfactoria a la necesidad de contar con compuestos químicos capaces de actuar en forma selectiva como inhibidores reversibles de MAO-B específicamente**, toda vez que los solicitantes han determinado que los compuestos de fórmula general I y Ia de acuerdo con la solicitud sorprendentemente presentan el potencial para ser inhibidores altamente selectivos de la MAO-B, tal como ha sido revelado y demostrado en forma detallada a lo largo del capítulo descriptivo, por lo cual son adecuados para el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales los inhibidores de la MAO-B pueden ser beneficiosos, **y como ha sido confirmado mediante la Tabla de Actividades Biológicas anexa al presente escrito.**

En conexión con lo anterior, y a partir de la discusión y las afirmaciones expuestas por parte del señor Examinador frente al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, es claro que no ha comprendido completamente que **la contribución proporcionada por la presente solicitud no puede ser vista simplemente como la provisión de algunos compuestos útiles en el tratamiento de ciertos desórdenes neurodegenerativos.**

de la técnica y, además, proporcionan numerosas ventajas sobre los medicamentos convencionalmente conocidos hasta el momento en el campo técnico relacionado.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las principales enseñanzas de los documentos citados como estado de la técnica relevante, comenzando por la referencia **D1**.

En efecto, al comienzo del documento **D1** se establece que el objetivo de dicha referencia es el uso de derivados de isoxazol y amidas del ácido protónico para la modulación de la apoptosis, fenómeno que como allí mismo se explica, corresponde a "una muerte celular que discurre de forma genéticamente controlada y que es una parte esencial de la vida de los organismos pluricelulares" (líneas 5 y 6 de la página 2 de **D1**) (resaltado fuera de texto).

Adicionalmente, se señala en esta misma página que "*hay numerosas formas de enfermedad, o sus síntomas, que son la expresión de una apoptosis anormal*" por lo que "*los procesos de curación de las enfermedades pueden ser posibles por medio de la represión o de la activación de la apoptosis*", resaltando el papel de la cofilina "*una proteína de 19 kDa que se une a actina... como factor co-estimulador de las células T en la inmunorreacción*", al señalar que "el grado de fosforilización de la cofilina citosólica puede tener una influencia reguladora y moduladora en la apoptosis de las células", hecho que proporciona el sustento fundamental para el principio técnico básico sobre el cual están soportadas todas las enseñanzas de dicha referencia, el cual es, tal como se expone en las líneas 30 y 31 de la página 1 de dicha referencia, que "Ahora se ha encontrado que los compuestos de las fórmulas I y II son apropiadas PARA IMPEDIR LA DESFOSFORILIZACIÓN DE COFILINA. Y, con ello, tienen una influencia moduladora sobre la apoptosis" (resaltado fuera de texto).

Finalmente, en las páginas siguientes del documento **D1** simplemente se señalan los posibles sustituyentes sobre las fórmulas generales I y II, las enfermedades que podrían ser tratadas con estos compuestos, resaltando en forma particular "*miomas, sarcaidosis pulmonar, las inflamaciones de los intestinos, lesiones por perfusión, insuficiencia renal crónica*" (líneas 51 y 52 de la página 2 de **D1**) y algunos ensayos biológicos que demuestran la acción de las sustancias allí señaladas como inhibidores de la desfosforilización de cofilina.

En este sentido, es completamente claro que la referencia citada se encuentra dirigida a solucionar un problema técnico completamente diferente al enfrentado en la presente solicitud y, como consecuencia de ello, las enseñanzas relacionadas con la forma

monoamino oxidasa (MAO-B), la acción de dicha enzima en el cerebro y el efecto de los compuestos capaces de inhibirla selectivamente.

En efecto, resulta innegable que una persona versada en la materia que esté interesada en encontrar **compuestos capaces de inhibir selectivamente y en forma reversible la actividad de la enzima monoamino oxidasa (MAO-B)**, para así generar una **reducción en la inactivación enzimática de la dopamina** y con ello la **prolongación de la disponibilidad del neurotransmisor** en las neuronas dopaminérgicas, para de esta forma poder tratar **trastornos neurodegenerativos graves y crónicos, trastornos de la cognición y déficits de memoria**, particularmente la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la demencia senil, no podría llegar a tal resultado a partir de una referencia como **D1**, la cual se encuentra dirigida **al uso** de ciertos derivados de isoxazol y amidas del ácido protónico **para la modulación de la apoptosis anormal, gracias al hallazgo de que estos derivados impiden la desfosforilización de la proteína cofilina, cuyo grado de fosforilización puede tener una influencia reguladora y moduladora en la apoptosis de las células**, razón por la cual dichas sustancias pueden ser empleadas en el tratamiento de una amplia variedad de formas de enfermedades, tan diversas como **miomas, sarcoidosis pulmonar, las inflamaciones de los intestinos, lesiones por perfusión, insuficiencia renal crónica, cuando son ocasionadas por la expresión de una apoptosis anormal.**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que las afirmaciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico en relación con la relevancia de **D1** carecen de todo fundamento, toda vez que:

- (i) No es técnicamente correcto sostener que un documento como **D1** "*que enseña compuestos derivados de isoxazol y amidas del ácido protónico, **que son útiles para la modulación de la apoptosis***" pueda ser considerado como el estado de la técnica más cercano a una invención dirigida a la inhibición selectiva y reversible de la actividad de la enzima MAO-B;
- (ii) El hecho de que los compuestos de **D1** sirvan para tratar **la apoptosis** de enfermedades neurodegenerativas, **no tiene relación alguna con el mecanismo de acción para la inhibición selectiva de la MAO-B**, esto es, una cosa es impedir la desfosforilización de cofilina para tratar, entre otras, algunas condiciones neurodegenerativas con origen en una apoptosis anormal, **y otra muy diferente es el tratamiento de trastornos neurodegenerativos graves y crónicos, trastornos de la cognición y déficits de memoria gracias a la inhibición de**

Por lo tanto, la afirmación del señor Examinador según la cual "La diferencia con **D1** es que esta solicitud menciona otros significados para R4 y R5 en lugar de OH-C(=O)-R1, **pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas**" carece de toda relevancia, dado que se ha demostrado en forma contundente que el efecto técnico alcanzado a través de los compuestos de la presente solicitud **es en efecto sorprendente e inesperado**, sobretodo frente a las enseñanzas de **D1**, toda vez que nada en dicho documento podría indicarle a una persona versada en la materia que sustancias químicas específicas, **con las características estructurales particulares** de acuerdo con la materia reivindicada en la solicitud bajo estudio, tendrían la capacidad de exhibir actividad como inhibidores selectivos de MAO-B;

- (iii) El señor Examinador manifestó en su Concepto Técnico que "Conforme a lo anterior el experto en la materia podría realizar las sustituciones sugeridas por el solicitante para obtener los compuestos reivindicados en la cláusula 1 a partir de **D1**, **motivado por la obtención de COMPUESTOS DE N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINO OXIDASA B, que son útiles para la modulación de la apoptosis** por lo que se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas".

A partir de la lectura del párrafo anterior se pueden establecer dos hechos que permiten corroborar no solo el nivel inventivo de la presente solicitud, sino además la errónea interpretación realizada por el señor Examinador tanto de la invención en estudio, como de las enseñanzas realmente consignadas en **D1**.

En primer lugar, no es posible afirmar que a partir de la información revelada en **D1**, el experto en la materia realizaría las sustituciones que lo conducirían a los compuestos de la presente invención "**motivado por la obtención de COMPUESTOS DE N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINO OXIDASA B**", toda vez que, tal como se ha demostrado sin lugar a dudas, **no existe una sola mención a lo largo de TODO EL TEXTO DE D1 acerca de la MAO-B y mucho menos, acerca de la obtención de compuestos que la inhiban**. Por lo tanto, es claro que la motivación para llegar a inhibidores de MAO-B a partir de tal documento es completamente inexistente, lo que nos permite afirmar que el señor Examinador evaluó el contenido de **D1** no dentro del contexto en el que se desarrolla la mencionada referencia, sino teniendo en mente el problema técnico enfrentado en la presente solicitud y adaptando de forma inaceptable las enseñanzas de **D1** al resultado expuesto por el solicitante.

existe una motivación para "la obtención de compuestos de n-acilamino benceno como inhibidores selectivos de monoamino oxidasa B, QUE SON ÚTILES PARA LA MODULACIÓN DE LA APOPTOSIS", toda vez que tal como se ha señalado en forma clara, los compuestos inhibidores de MAO-B **NO MODULAN NINGUN MECANISMO DE APOPTOSIS CELULAR, POR EL CONTRARIO, SU MECANISMO DE ACCION ES A TRAVES DE LA REDUCCION EN LA INACTIVACION ENZIMATICA DE LA DOPAMINA**, por lo que el argumento expuesto por el señor Examinador no corresponde a una afirmación cierta y técnicamente correcta y, nuevamente, corresponde a una adaptación indebida de las enseñanzas de **D1**, en la cual efectivamente se habla de apoptosis, dentro del contexto de la solicitud bajo estudio, la cual corresponde al único documento que menciona y proporciona compuestos inhibidores selectivos de MAO-B; y

- (iv) Finalmente, a partir de la discusión previamente presentada, es completamente claro que la conclusión expuesta por el señor Examinador, según la cual "Por lo anterior los compuestos reivindicados en esta solicitud se consideran una **alternativa a los conocidos** en el estado de la técnica útiles **para la modulación de la apoptosis** por lo que se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas, **sin un efecto sorprendente, que los haga superiores a los compuestos previamente conocidos en D1**. De acuerdo al análisis anterior los compuestos de las reivindicaciones 1-12, 14 y 17 de esta solicitud **no tienen nivel inventivo** al igual que las composiciones presentadas en las reivindicaciones 15-16, **porque los compuestos que las caracterizan no tienen nivel inventivo**" carece de todo sustento técnico, toda vez que se ha demostrado:

- (a) Que los compuestos de la invención no corresponden a una "alternativa a los conocidos", **toda vez que en el estado de la técnica no existían compuestos inhibidores de MAO-B como los revelados** por el solicitante, ni similares;
- (b) Que los compuestos de la presente invención **no tienen ninguna relación con la modulación de la apoptosis**, y por tanto, que **su actividad** en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas **se da a través de mecanismos completamente diferentes a la modulación del fenómeno de la apoptosis anormal**;
- (c) Que es completamente claro que los compuestos revelados en la presente solicitud **si presentan un efecto técnico sorprendente, toda vez que es completamente inesperado frente a D1 que tales compuestos presenten**

- (d) Que técnicamente hablando, no tiene sentido demostrar una superioridad frente a los compuestos de **D1**, **porque corresponden a objetos completamente diferentes que no pueden ser comparados dada la diferencia tan grande que existe entre sus actividades biológicas y mecanismos de acción**; y
- (e) Que en consecuencia, la materia objeto de todas las reivindicaciones de la presente solicitud **sí cumplen con el requisito de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1**, dado que, tal como se ha demostrado exhaustivamente en este escrito, no es posible para una persona versada en la materia llegar **en forma obvia o evidente, tal como lo exige la norma andina**, a los compuestos reclamados en la invención bajo estudio a partir del estado de la técnica citado, toda vez que dicho documento está dirigido a solucionar un problema técnico completamente distinto, a través de unas sustancias químicas estructural y farmacológicamente diferentes, que actúan por medio un mecanismo de acción totalmente diverso para el tratamiento de una condición generada por una condición completamente ajena a la acción de la enzima MAO-B.

En forma complementaria a la discusión presentada anteriormente, me permito señalar que el solicitante no está de acuerdo con el señor Examinador respecto al hecho de que las diferencias estructurales existentes entre los compuestos reivindicados y los enseñados en **D1** son evidentes para una persona medianamente versada en la materia. En este sentido, me permito resaltar que es bien conocido que un sustituyente diferente sobre una estructura química **puede inducir cambios drásticos en el perfil farmacológico de una molécula**. La química orgánica ofrece innumerables posibilidades de cambios en los sustituyentes, por lo tanto, **sin una motivación o sugerencia en el estado de la técnica para tratar una sustitución diferente, no se puede afirmar que una modificación química de una fórmula general previamente conocida sea evidente**. En consecuencia, es claro que nada en **D1** sugiere a la persona versada en la materia realizar los cambios estructurales que caracterizan a los compuestos revelados por primera vez en la presente invención, **por lo que la estructura química per se no puede ser calificada de evidente**.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a lo establecido por el Manual Andino de Patentes en sus consideraciones acerca de la evaluación del requisito de Nivel Inventivo. Establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en esa publicación que:

- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente **sobre todo si el compuesto es similar** a otros del estado de la técnica. **El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos**, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)"¹ (resaltado fuera de texto).

En el presente caso, se cumplen las dos condiciones arriba resaltadas, toda vez que tal como se ha señalado, no existe ninguna sugerencia en el estado de la técnica que motive o conduzca a una persona versada en la materia a considerar las características estructurales propias de los compuestos de la presente invención, mucho menos a modificar los compuestos de **D1** para llegar a tales estructuras, y que al mismo tiempo, **presenten actividad farmacológica como inhibidores selectivos de MAO-B, lo cual corresponde, sin lugar a dudas, a un efecto inesperado que resulta COMPLETAMENTE DIFERENTE al descrito para los compuestos de D1**, siendo estos hechos suficientes para poder afirmar la altura inventiva de la estructura química de los inhibidores de MAO-B reivindicados en la presente solicitud.

Por lo tanto, es completamente claro que las afirmaciones que fundamentan la posición adoptada por el señor Examinador respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, carecen totalmente de sustento técnico y jurídico, ya que (i) sí existe un efecto técnico inesperado, (ii) dicho efecto se debe enteramente a las características estructurales que diferencian a los compuestos de la presente solicitud de las enseñanzas del estado de la técnica, y (iii) tales características estructurales no pueden ser consideradas como obvias a partir de la materia revelada en **D1** porque dicha referencia divulga compuestos con una actividad farmacológica completamente distinta de la perseguida por el solicitante, por lo que (iv) sí se cumple con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En consecuencia, de conformidad con la argumentación anteriormente proporcionada, es completamente claro que la materia contenida en la presente solicitud **sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de la referencia citada**, toda vez que nada en dicho documento podría sugerir los compuestos revelados por la presente solicitud, y mucho menos, que dichos compuestos presentaran actividad como inhibidores selectivos de la enzima monoamino oxidasa B y, por tanto, pudieran ser empleados como agentes para el tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos graves y crónicos, trastornos de la cognición y déficits de memoria.

Por otra parte, pero en forma complementaria, las consideraciones expuestas para demostrar el nivel inventivo de los compuestos de la presente solicitud frente a **D1**,

síntesis para la obtención de tales compuestos (reivindicación original 13) en relación con las enseñanzas de la referencia **D2**, toda vez que, **nuevamente, el señor Examinador ha citado un documento dirigido a solucionar un problema técnico completamente diferente al resuelto en la presente solicitud (derivados de propenamidas con actividad anti-inflamatoria** para el tratamiento de inflamaciones provocadas por agentes irritantes y reacciones de hipersensibilidad retardada, impidiendo la activación de células inmunes por un antígeno específico, líneas 21 a 24 de la página 6 de **D2**), lo que en otras palabras significa que **D2**, al igual que **D1**, corresponde a una referencia sobre la cual no existen razones de carácter técnico para pensar que podría ser considerada por una persona versada en la materia como una fuente de conocimiento que le ayudara o la motivara a llegar al objeto reivindicado en la presente solicitud.

Ahora bien, en relación con dicho documento **D2**, el señor Examinador manifestó en su Concepto Técnico en forma particular que la reivindicación de proceso 13 carece de altura inventiva al considerar el procedimiento de síntesis revelado en esta referencia, toda vez que "El anterior procedimiento sugiere al reclamado en la presente solicitud en la reivindicación 13, ya que como se puede observar estas reacciones **son similares** a las conocidas en el estado de la técnica (**D2**), la cual es una reacción de adición de **ese mismo tipo de aminas con el ácido cianoacético... y además el proceso reivindicado no muestra una ventaja comparativa sobre el divulgado**" (resaltado fuera de texto).

En relación con el anterior argumento, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la existencia previa de rutas de síntesis en la literatura que puedan ser calificadas como ***análogas o similares*** a las descritas en las diversas solicitudes de patente dirigidas a compuestos químicos, no puede constituir un impedimento para el reconocimiento de la altura inventiva de procesos que conducen a la obtención de sustancias **que a su vez no solo son novedosas, sino que también son inventivas, máxime cuando esos procesos se encuentran incluidos en contextos específicos con el fin de dar respuesta a problemas técnicos también específicos (presente caso).**

En este sentido, y tal como ha sido reconocido por la doctrina en Propiedad Industrial, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que es reconocido que **las invenciones no surgen de la nada, es decir, que se hace necesario el concurso de elementos y conceptos previos para la realización de nuevos desarrollos**, por lo que la existencia de diferentes procesos de síntesis química orgánica que puedan ser aplicados a un caso particular dista mucho de constituir un antecedente capaz de desvirtuar la altura inventiva de tales invenciones, ya que de ser así,

Adicionalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el documento **D2 no solo no hace referencia a la necesidad de obtener derivados de N-acilaminobenceno con actividad inhibidora potente y selectiva de MAO-B, sino que además se desarrolla en un campo técnico completamente diferente al de la presente solicitud**, por lo que constituye un documento que no puede ser calificado como "del estado de la técnica más cercano", es decir, es una referencia a la que la persona versada en la materia no recurriría por no encontrarse en el contexto que realmente le interesa.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que el documento **D2** tampoco constituye un antecedente técnico relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, específicamente del proceso reclamado en la reivindicación 13 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, toda vez que corresponde a una referencia que se desenvuelve en un contexto técnico completamente diferente al de la presente solicitud y, por lo tanto, no sería considerada por una persona versada en la materia interesada en obtener compuestos con actividad inhibidora selectiva para MAO-B, por lo cual no existiría ninguna motivación que tuviera como base esta referencia que pudiera conducir en forma evidente al versado en la materia a desarrollar el proceso de síntesis específico reclamado, **que conduce a la obtención de sustancias novedosas e inventivas**, por lo que se puede afirmar que el proceso descrito en la solicitud bajo estudio también cumple con las disposiciones del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

Finalmente, con respecto a la incorrecta evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a algunos de los apartes del **Manual Andino de Patentes**, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establecen en su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. Por ejemplo, el mencionado **Manual** establece que: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención **o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante**"² (resaltado fuera de texto).

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos presentados, la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevó a cabo partiendo de las enseñanzas de dos documentos que se encuentran dirigidos a solucionar problemas técnicos completamente diferentes al abordado por la invención y revelan compuestos químicos con estructuras y actividades totalmente ajenas a la de los compuestos revelados por la presente solicitud, es decir, el señor Examinador estaría considerando unas referencias que no constituyen una anticipación relevante para desvirtuar la altura

De acuerdo con el **Manual Andino** anteriormente mencionado, y con base en el enfoque conocido en el campo de la Propiedad Industrial como "Análisis Problema-Solución", me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes afirmaciones:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar** el estado de la técnica más cercano **para resolver el problema técnico**, de tal forma que **llegue a un resultado que estuviera incluido** en el temor de la(s) reivindicación(es).

Una información técnica **tiene siempre que ser considerada en su contexto**, no debe extraerse **ni interpretarse fuera de éste**. Es decir, **que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos**³ (resaltado fuera de texto).

Tal como se ha demostrado en el presente escrito, **no existe ninguna sugerencia en los documentos D1 y D2 que motivara a una persona versada en la materia a llevar a cabo alguna modificación con el fin de solucionar el problema técnico enfrentado por el solicitante, fundamentalmente porque estas referencias resuelven problemas técnicos completamente distintos, esto es, NO SE DESARROLLAN EN EL MISMO CAMPO TÉCNICO de la presente solicitud**, a partir de lo cual es claro que la interpretación de sus enseñanzas **no se realizó dentro del contexto propio de ese documento**, y más importante aún, que corresponde a una información técnica **que no sería considerada de ninguna forma por la persona versada en el oficio, toda vez que quien esté interesado en encontrar compuestos con actividad inhibidora Monoamino Oxidasa B (MAO-B) NO DIRIGIRIA SU ATENCIÓN A, NI BUSCARIA UNA ENSEÑANZA AL RESPECTO EN, unos documentos que revelan compuestos capaces de impedir la desfosforilización de cofilina útiles para prevenir los procesos de apoptosis anormal (D1) o derivados de propenamidas con actividad anti-inflamatoria para el tratamiento de inflamaciones provocadas por agentes irritantes y reacciones de hipersensibilidad retardada (D2).**

En consecuencia, y contrario a las afirmaciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **552**, debe concluirse entonces que, dado que los compuestos de **D1** y **D2** no presentan la misma actividad farmacológica de los compuestos

de la presente invención, ni sus enseñanzas están dirigidas a tratar o prevenir las mismas indicaciones terapéuticas, es decir, no se encuentran dirigidas a resolver el mismo problema técnico, o al menos uno similar o cercano, es claro que el objeto de la presente invención **sí posee el nivel inventivo requerido** frente a la información técnica contenida en el estado de la técnica citado.

7. CONCLUSIÓN

En primer lugar, me permito resaltar que mediante las modificaciones voluntarias realizadas por el solicitante y los argumentos expuestos al principio del presente memorial, se han superado plenamente todas las consideraciones manifestadas por el señor Examinador en cuanto a la supuesta falta de claridad de la solicitud, toda vez que la información técnica comprendida en la solicitud ha sido expresada mediante una terminología técnica adecuada, con la que la persona versada en la materia está completamente familiarizada y que incluso corresponde a la que esa misma Oficina ha exigido para las definiciones de los grupos sustituyentes sobre una fórmula química de carácter general, por lo que la información suministrada es más que suficiente para que una persona versada en la materia pueda comprender el problema técnico abordado y la solución suministrada en forma clara y concisa, de tal manera que si dicha persona versada en la materia quisiera ejecutar las enseñanzas reveladas en la solicitud podría hacerlo sin ningún inconveniente.

De otra parte, y en relación con las objeciones en contra del nivel inventivo de la invención bajo discusión, me permito señalar nuevamente el hecho de que los dos documentos citados, esto es, ES 2218623 (**D1**,) y EP 0 632 017 (**D2**), **son completamente silenciosos con respecto a la inhibición selectiva y reversible de la enzima MAO-B.**

En contraste, los inventores de la presente solicitud encontraron que los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las enseñanzas de la invención corresponden a inhibidores selectivos de monoamina oxidasa B, ya que dada la inferencia de MAO-B sobre los desórdenes neurológicos, los inventores dirigieron un interés considerable con el objetivo de obtener inhibidores potentes y selectivos que pudieran permitir el control sobre esta actividad enzimática específica.

En conexión con lo anterior, vale la pena recordar que la mayor limitación de la actividad de los inhibidores de MAO irreversibles y no selectivos, es la necesidad de tener que observar precauciones alimenticias debido al riesgo de inducir una crisis hipertensiva cuando se ingiere tiramina de la dieta, así como también el potencial de interacciones con

B con una alta selectividad y sin los efectos laterales adversos típicos de los inhibidores irreversibles de MAO con baja selectividad hacia la enzima, por lo que representan un verdadero aporte y avance al campo técnico relacionado.

Adicionalmente, se demostró que ninguno de los documentos citados, ya sean solos o en combinación, proporciona a la persona versada en la materia alguna clave o sugerencia acerca de cuáles compuestos cumplirían con el perfil de actividad requerido y cuáles no. Más aún, de la lectura de dichas referencias, se puede afirmar que el estado de la técnica citado no está ni siquiera enterado del problema que podría ser solucionado mediante inhibidores selectivos de MAO-B, y mucho menos que alguna respuesta a dicha situación pudiera ser proporcionada.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a la tabla proporcionada por el solicitante adjunta a esta respuesta, la cual contiene datos biológicos con respecto a la inhibición de MAO-B anteriormente mencionada como una clara evidencia del perfil de actividad de los compuestos reclamados. En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que la materia objeto de la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo frente a las enseñanzas de las referencias citadas como estado de la técnica más cercano.

8. Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**24 de Noviembre de 2004**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra **A**, para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para ésta solicitud fraccionada, acorde con el objeto de la misma, es la siguiente: **C07D 233/25**.

9. En cuanto a la reivindicación de la **prioridad** respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente de la solicitud **EP 02011639.8** de 29 de Mayo de 2002.

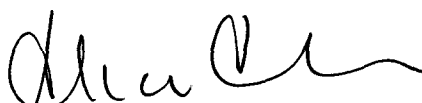
10. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**; organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza y domiciliada en Basilea, Suiza.

11. Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi solicitud de 24 de Noviembre de 2004.

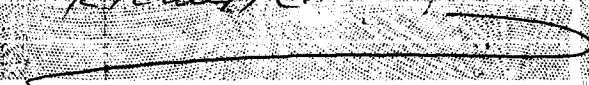
LLOREDA & CIA. S. A.

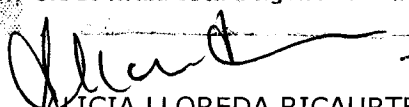
13. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí **PABLO MENDEZ BARRAJAS** 05 JUN 2008
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
_____ 
quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.
C.C. 39.690.713
70753.215
y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

04-118.235
177
175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 44.779
FECHA : JUNIO 5 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-118235- -00004-0000

Fecha: 2008-06-16 16:31:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 88

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	2756091	05/06/2008	6,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SUM: CIENTO TRES MIL PESOS

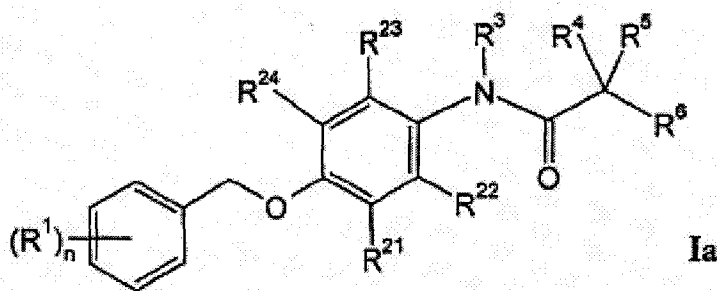
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DERIVADOS DE N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA MONOAMINO OXIDASA B

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de N-acilamino
arilo de fórmula general



en donde

R^1 es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
ó R^4 y R^5 forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^6 es $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$; $-\text{COOR}^9$; ó $-\text{CN}$;

R^7 y R^8 independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;

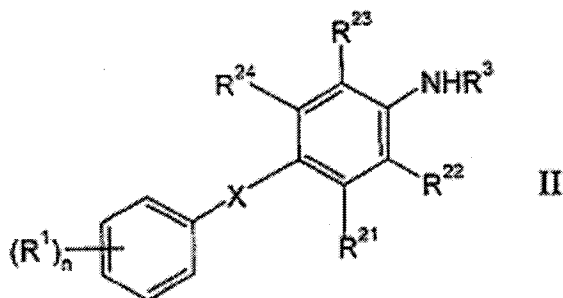
R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

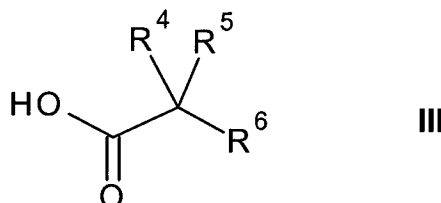
Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general Ia son inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B, y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,
 N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida ó
 Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-
 vinil]-fenil}-malonámico,

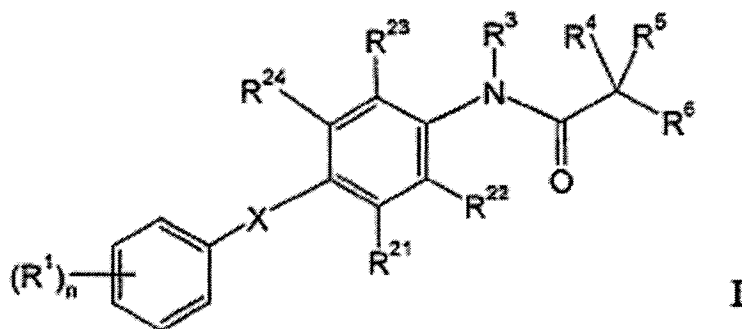
Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse
 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula

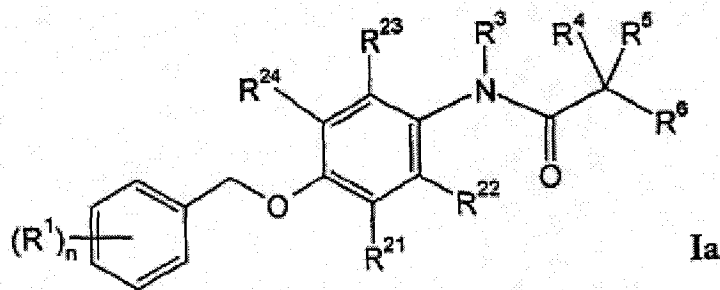


y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula I
 en una sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, se muestra en el
 esquema 1 una posibilidad de preparar compuestos de fórmula

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



en donde

R^1 es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
ó R^4 y R^5 forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^6 es $-CO-NR^7R^8$; $-COOR^9$; ó $-CN$;

R^7 y R^8 independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;

R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 1, 2 ó 3,

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

2. Compuestos de fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es flúor o trifluormetilo y R⁶ es -COOCH₃.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, los cuales son:

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico ó

Ester metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico.

4. Compuestos de fórmula Ia, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ es -CONH₂.

184
184
184

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, los cuales compuestos son

Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-amida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida,

N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-benciloxi-fenil]-malonamida,

N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,

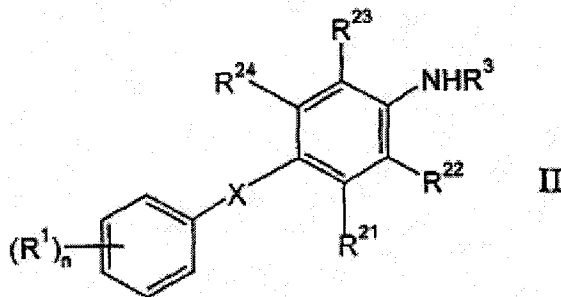
N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

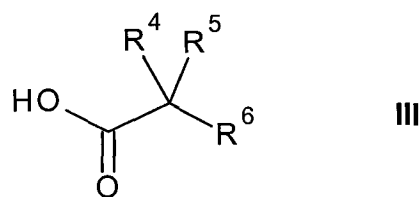
N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,

N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida, ó

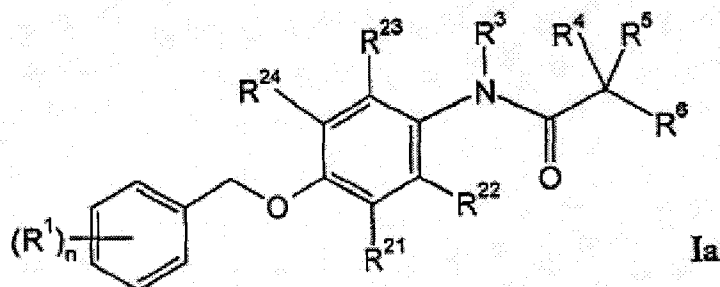
Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida.

6. Un procedimiento para la manufactura de un compuesto de fórmula Ia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula





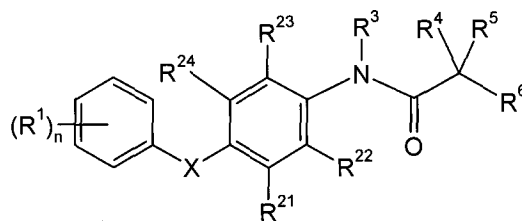
para obtener un compuesto de fórmula



y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula Ia en una sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y los excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

TABLA DE ACTIVIDADES BIOLÓGICAS:



I

R ¹ (n)	R ³	R ⁴	R ⁵	R ²¹ , R ²² , R ²³ , R ²⁴	R ⁶	MAO-B (nM)	X	Ex
3-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	11	CH ₂ O	1
3-F	H			H	C(O)NH ₂	7.9	CH ₂ O	2
3-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	10.9	CH ₂ O	3
3-F	H	H	H	H	CN	98	CH ₂ O	4
3-F	H	CH ₃	H	H	C(O)OCH ₃	450	CH ₂ O	5
3-F	H	CH ₃	H	H	C(O)NH ₂	13	CH ₂ O	6
3-F	H	CH ₃	CH ₃	H	C(O)NH ₂	51	CH ₂ O	7
3-F	H	H	H	R ²¹ : F	C(O)OCH ₃	9.6	CH ₂ O	8
3-F	H	H	H	R ²¹ : F	C(O)NH ₂	7.2	CH ₂ O	9
4-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	11.2	CH ₂ O	10
4-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	7.5	CH ₂ O	11
4-CF ₃	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	47.2	CH ₂ O	12
4-CF ₃	H	H	H	H	C(O)NH ₂	55.3	CH ₂ O	13
3-F	H	H	H	R ²³ : F	C(O)OCH ₃	9	CH ₂ O	14
3-F	H	H	H	R ²³ : F	C(O)NH ₂	67.8	CH ₂ O	15
3-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	92	OCH ₂	16
3-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	73	OCH ₂	17
3-F	H			H	C(O)NH ₂	104	OCH ₂	18
3-F	H	OCH ₃	H	H	C(O)OCH ₃	1000	CH ₂ O-	19
3-F	H	H	H	R ²³ : CF ₃	C(O)OCH ₃	660	CH ₂ O-	20
3-F	H	H	H	R ²⁴ : F R ²² =F	C(O)NH ₂	97	CH ₂ O-	21
3-F	CH ₃	H	H	H	C(O)OCH ₃	660	CH ₂ O-	22
3-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	258	CH ₂ S-	23
3-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	600	CH ₂ S-	24
2,4-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	11	CH ₂ O-	25
2-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	33	CH ₂ O-	26
2,4,5-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	11	CH ₂ O-	27
2,4-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	8	CH ₂ O-	28
2,4,5-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	8	CH ₂ O-	29
2-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	29	CH ₂ O-	30
3-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	690	CH(CH ₃)O-	31
H n=0	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	22	CH ₂ O-	32
H	H	H	H	H	C(O)NH ₂	21	CH ₂ O-	33

n=0								
4-Cl	H	H	H	H	C(O)NH ₂	18	CH ₂ O-	34
3-F	H	H	H	H	C(O)NHNH ₂	513	CH ₂ O-	35
3-F	H	H	H	H	C(O)NHOH	222	CH ₂ O-	36
3-F	H	C(O)OCH ₃	H	H	C(O)OCH ₃	85	CH ₂ O-	37
3-F	H	H	H	R ²² : OH	C(O)NH ₂	16	CH ₂ O-	38
4-F	H	H	H	R ²² : F	C(O)OCH ₃	5	CH ₂ O-	39
4-F	H	H	H	R ²² : F	C(O)NH ₂	15	CH ₂ O-	40
3,5-CF ₃	H	H	H	R ²² : F	C(O)OCH ₃	13	CH ₂ O-	41
3,5-CF ₃	H	H	H	R ²² : F	C(O)NH ₂	84	CH ₂ O-	42
4-CF ₃	H	H	H	R ²² : F	C(O)NH ₂	142	CH ₂ O-	43
4-CF ₃	H	H	H	R ²² : F	C(O)OCH ₃	9	CH ₂ O-	44
3-F	H	H	H	R ²¹ : OCH ₃	C(O)OCH ₃	273	CH ₂ O-	45
3-F	H	H	H	R ²¹ : OCH ₃	C(O)NH ₂	600	CH ₂ O-	46
3-F	H	H	H	R ²¹ : CH ₃	C(O)OCH ₃	14	CH ₂ O-	47
3-F	H	H	H	R ²¹ : CH ₃	C(O)NH ₂	19	CH ₂ O-	48
3-F	H	H	H	R ²¹ : Cl	C(O)OCH ₃	10	CH ₂ O-	49
3-F	H	H	H	R ²¹ : Cl	C(O)NH ₂	6	CH ₂ O-	50
4-F	H			R ²² : F	C(O)NH ₂	21	CH ₂ O-	51
4-F	H	CH ₃	CH ₃	R ²² : F	C(O)OCH ₃	92	CH ₂ O-	52
4-F	H	H	H	R ²² : F	C(O)OCH ₃	280	CH ₂ O-	53
3-F	H	H	H	R ²¹ : CHO	C(O)OCH ₃	81	-CH ₂ O-	54
3-F	H	CH ₂ CH ₃	H	H	C(O)NH ₂	200	CH ₂ O-	55
4-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	10	CH=CH-	56
4-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	18	CH=CH-	57
3-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	41	CH=CH-	58
3-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	42	CH=CH-	59
4-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	144	CH ₂ CH ₂ -	60
4-F	H	H	H	H	C(O)NH ₂	300	CH ₂ CH ₂ -	61
3-F	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	610	CH ₂ CH ₂ -	62
4-OCH ₃	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	270	CH=CH	63
4-Cl	H	H	H	H	C(O)OCH ₃	410	CH ₂ CH ₂	64
4-Cl	H	H	H	H	C(O)NH ₂	680	CH ₂ CH ₂	65
4-F	H	H	H	R ²² =F	NH ₂	16	CH ₂ O-	66
4-F	H	(R)-Me	H	R ²² =F	NH ₂	111	CH ₂ O-	67
4-F	H	Me	H	R ²² =F	NH ₂	127	CH ₂ O-	68
4-F	H	(S)-Pr-i	H	R ²² =F	NH ₂	650	CH ₂ O-	69
4-F	H	H	H	R ²² =F	NHC(O)CH ₃	11	CH ₂ O-	70
4-F	H	(R)-Me	H	R ²² =F	NHC(O)CH ₃	34	CH ₂ O-	71
4-F	H	H	H	R ²² =F	NHC(O)H	7	CH ₂ O-	72
4-F	H	(R)-Me	H	R ²² =F	NHC(O)H	72	CH ₂ O-	73
3-F	H	H	H	R ²² =F	NH ₂	43	CH ₂ O-	74
3-F	H	H	H	R ²² =F	NHC(O)CH ₃	13	CH ₂ O-	75
3-F	H	H	H	R ²² =F	NHC(O)H	16	CH ₂ O-	76
4-CF ₃	H	H	H	R ²² =F	NH ₂	77	CH ₂ O-	77
4-CF ₃	H	H	H	R ²² =F	NHC(O)CH ₃	71	CH ₂ O-	78
3,5-CF ₃	H	H	H	R ²² =F	NH ₂	309	CH ₂ O-	79
3,5-CF ₃	H	H	H	R ²² =F	NHC(O)CH ₃	240	CH ₂ O-	80
3-F	H	H	H	R ²² =H	NH ₂	128	CH ₂ O-	81

DIVISIONAL

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

EXPEDIENTE No. 04-118.235A

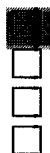
no se acepta

**FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSION DE
SOLICITUDES
2000-14**

① SOLICITUD DE RENUNCIA:		
☐ Conversión.	☒ División.	☐ Fusión.
☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Registro de diseño Industrial.	☐ Esquemas de trazado para Circuitos Integrados.	
② SOLICITANTE	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza. Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 326-42-70 Fax: 606-97-01 E-mail: jllcc@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º., Bogotá - Colombia Teléfono: 326-42-70 Fax: 606-97-01 E-mail: jllcc@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ CONVERSION	⑤ DIVISION	⑥ FUSION
Expediente No. _____ De _____ A _____	Expediente No. 04-118.235A No. de divisionales: <u>Una(1)</u>	Expediente No. _____ Expediente No. _____
⑦ Comprobante de pago No. <u>08 - 44,793</u> Fecha <u>Junio 5 de 2008</u>		

⑧

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.

Poderes, si fuere el caso

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

Copia de la solicitud divisional.

19

19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 44,793
FECHA : JUNIO 5 DE 2008

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	2756091	05/06/2008	6,040,000.00

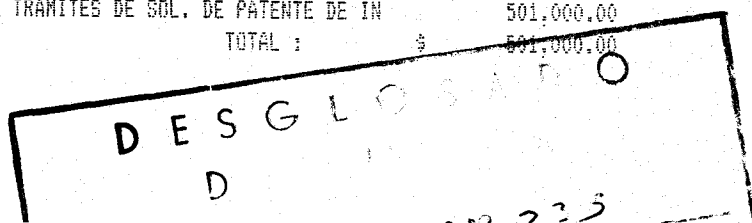
**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------------	----------	----------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
TOTAL : \$ 501,000.00

SOM: QUINIENTOS UN MIL PESOS



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 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren 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 Bogotá, 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 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

193

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

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, on fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise 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 (seventeen day of August two thousand and four)

08 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS

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

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4 N. 20

NOTARIO SEÑALADO DEL CIRCULO DE SUIZA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE VISTO A LA VISTA

03 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS

194
194

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

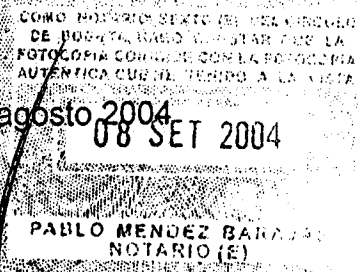
de la ciudad de Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

10. Firma

Fdo.: firma legible

Ruedi Eggs



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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

