

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-018272- -00003-0000

Fecha: 2009/06/01 09:08:32 Dep: 2100 MULTIPLEACION
No. 11 PATENTE VII Lvs 579 FASE NACIONAL
Act. 529 COTINFORMACION Folios 15

Re: P1.-E. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE MALONAMIDA QUE BLOQUEAN LA ACTIVIDAD DE LA GAMA-SECRETASA".-Clase C07D 223/18.-Expediente número 06-018.272.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 5 de Junio de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad y novedad expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico notificado por fijación en lista de la fecha antes mencionada, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos y las siguientes modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

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

Reivindicaciones

"Las reivindicaciones contienen expresiones tales como "alquil bajo, alquínil bajo..." y cualquier expresión derivadas de éstas en las reivindicaciones carecen de claridad, porque no delimitan el número de átomos de carbono y por lo tanto no está perfectamente definido el alcance de la reivindicación."

Atendiendo a la anterior objeción me permito señalar que el solicitante ha decidido reemplazar a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio los términos alquilo inferior, alquínilo inferior y alcoxi inferior por las nuevas expresiones alquilo C₁-C₇, alquínilo C₂-C₇ y alcoxi C₁-C₇, respectivamente.

Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en las páginas 3 (líneas 18 a 20 y 25 a 27) y 4 (líneas 5 a 7) de la descripción.

"La reivindicación 18 define un producto en términos de procedimiento y esas no son características limitantes de la materia objeto de la reivindicación, lo correcto para definir técnicamente un compuesto, es por medio de su estructura química inequívocamente definida o en su defecto por su nombre químico."

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 18, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

"La reivindicación 20, no es clara reclama un medicamento por un método de tratamiento, lo correcto es definir el medicamento técnicamente como tal."

Frente a éste particular me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 20, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Finalmente y de conformidad con las modificaciones mencionadas previamente considero de gran importancia resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud se encuentra compuesto por 18 reivindicaciones, copia del cual se anexa al presente memorial.

4. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

El señor Examinador ha objetado la novedad de la presente invención basándose en las enseñanzas del documento:

D1 → WO 0177086

En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

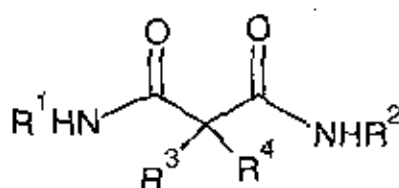
"D1 enseña compuestos que tiene actividad de inhibir la la γ -secretasa, por la administración de uno de los compuestos descritos. Los compuestos descritos en la anterioridad que afectan la novedad de la presente solicitud son principalmente los compuestos de fórmulas (I), (Ic), (Id), (Ie). (Véase pags 6-10, 57,58, 60, 73, 83, esquema 6 y la reivindicación 1).

191
197

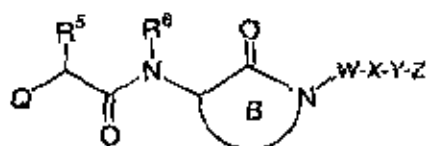
Tal como puede constatarse la presente solicitud no cumple con el requisito exigido en el artículo 16, D486 de la C.A.N."

En vista de lo anterior y con el objetivo de demostrar el inequívoco carácter novedoso de la solicitud de patente en cuestión con respecto a las enseñanzas del documento D1 a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- En la solicitud de patente en cuestión se revelan compuestos derivados de malonamida que actúan como inhibidores de la γ -secretasa y presentan la siguiente estructura química general:



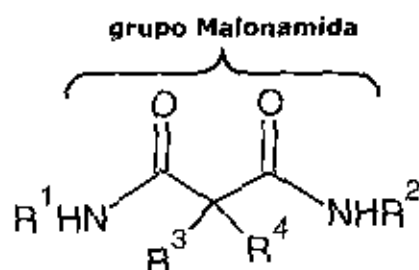
- Por su parte, el documento D1 enseña compuestos útiles en el tratamiento de desórdenes neurológicos relacionados con la producción de β -amiloide, los cuales presentan la siguiente estructura química general:



donde los posibles significados de las variables W, X, Y, Z, Q, R⁵, R⁶ y B se encuentran definidos en las páginas 6 a 13 de la descripción de dicha anterioridad.

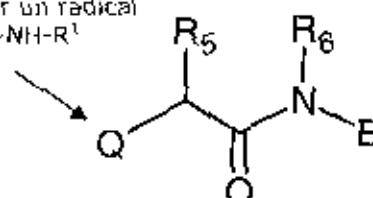
- Ahora bien, del atento análisis de las enseñanzas del documento D1 es claro que ninguna combinación de los posibles significados de las variables mencionadas en dicha anterioridad da lugar a una estructura química que comprenda el radical malonamida, esto es, que comprenda el radical -NHC(=O)CR³R⁴C(=O)NH-.

En efecto, al tener en cuenta la estructura química general enseñada en D1, así como los posibles significados de la variable Q que son definidos en la página 6 (líneas 21 a 27) de dicha anterioridad, es claro que tal variable Q NO puede representar un radical -C(=O)NH-, y por lo tanto no es posible obtener un grupo malonamida como aquel revelado en la presente invención:



Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud

Q NO puede representar un radical $-C(O)-NH-R^1$



Estructura química general de los compuestos enseñados en el documento D1

Para corroborar lo anterior me permito señalar que las definiciones de la variable Q en D1 que permiten obtener estructuras similares a la de la malonamida son las siguientes:

$$Q = (CR^7R^{7a})_m-N(R^{7b})-R^4; \text{ y,}$$

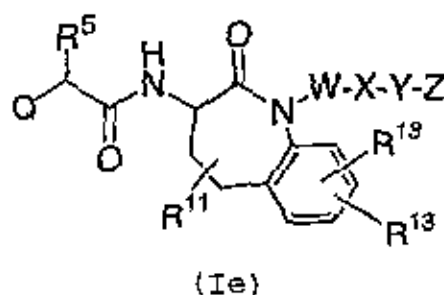
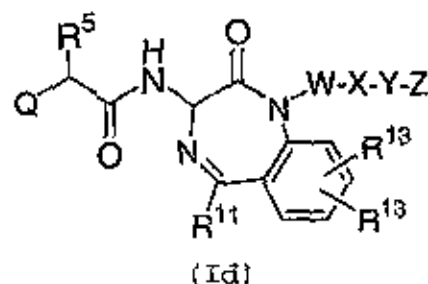
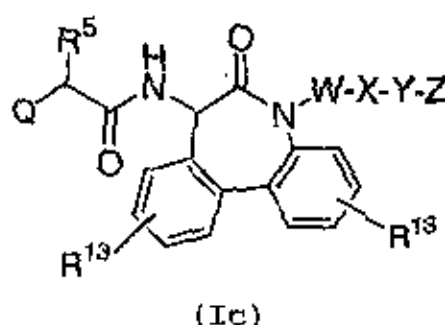
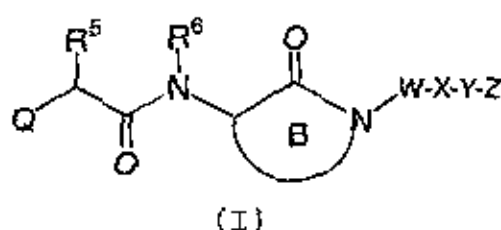
$$Q = (CR^7R^{7a})_n-C(=O)-R^4$$

Sin embargo, tal como se indica en las páginas 8 y 9 del documento D1, los grupos R^7 y R^{7a} NO pueden representar un grupo $=O$.

Asimismo, tal como se indica en la página 7 del documento D1 la variable R^4 NO puede representar un grupo $-NH-$.

En consecuencia, es claro que el documento D1 NO enseña de manera alguna compuestos que incluyan un grupo malonamida, y por lo tanto es evidente que dicha anterioridad NO anticipa ninguno de los compuestos revelados en la presente invención.

- Por último y de conformidad con lo expuesto previamente considero de gran importancia destacar que, -contrario a lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico-, los compuestos de las fórmulas (I), (Ic), (Id) y (Ie) enseñadas en el documento D1, esto es, los compuestos de las fórmulas:

198
1978

Estructuras químicas generales enseñadas en las páginas 6, 57 y 58 de D1

NO afectan la novedad de la presente solicitud, toda vez que a partir de dichas *estructuras químicas generales* y los correspondientes posibles significados de las variables allí mencionadas *no es posible* obtener compuestos que presenten un grupo malonamida dentro de su estructura.

En este sentido, atentamente me permito remitir una vez más al señor Examinador hacia los posibles significados de la variable Q en D1 (página 6, líneas 21 a 27), en donde queda claro que dicha variable de ninguna manera puede representar un grupo $-C(=O)NH-$, y por lo tanto no es posible obtener un grupo malonamida como *aquel* revelado en la presente invención.

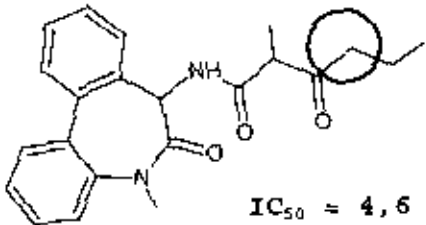
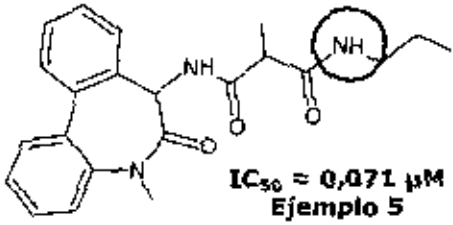
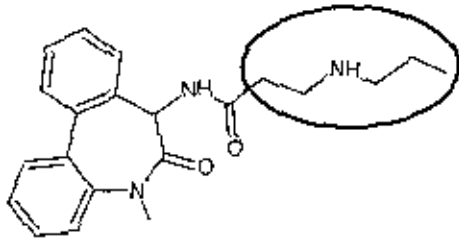
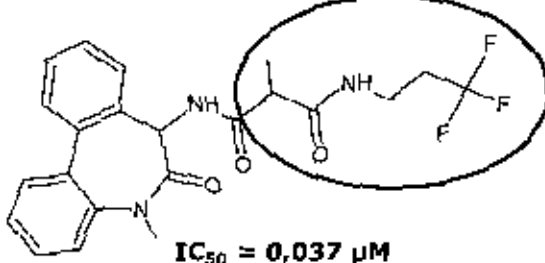
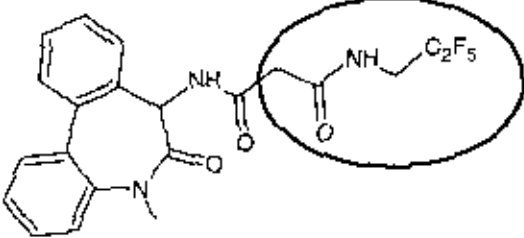
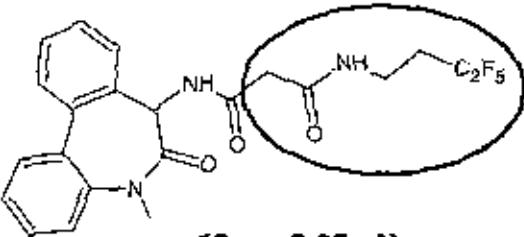
En vista de lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la información técnica revelada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, y por lo tanto cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

5. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, adicionalmente y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la materia revelada en la presente invención con respecto a las enseñanzas del documento D1, inicialmente me permito dirigir la atención del señor Examinador hacia las páginas 19 a 21 de la descripción, toda vez que allí se menciona

detalladamente el método experimental utilizado por el solicitante para evaluar la actividad de los compuestos revelados como bloqueadores de la gama-secretasa, y adicionalmente se presentan los valores IC_{50} obtenidos a partir de dichos ensayos para un número representativo de los compuestos revelados.

Así mismo, a continuación me permito presentar una tabla en la que se comparan los valores IC_{50} para la actividad bloqueadora de la γ -secretasa que mostraron los compuestos revelados en los ejemplos 5, 14, 61 y 88 de la solicitud y algunos compuestos representativos enseñados en D1, luego de utilizar el método experimental establecido en las páginas 19 y 20 de la descripción:

COMPUESTOS ENSEÑADOS EN D1 (WO 01/77086)	COMPUESTOS REVELADOS EN LA PRESENTE INVENCION
 $IC_{50} = 4,6 \mu M$ Caso en el que la variable Q representa un grupo $-(CR^7R^{7a})_n-C(=O)-R^4$, donde n es 0 y R^4 es alquilo C_1-C_8.	 $IC_{50} = 0,071 \mu M$ Ejemplo 5
 $IC_{50} > 20 \mu M$ Caso en el que la variable Q representa un grupo $-(CR^7R^{7a})_m-N(R^{7b})-R^4$, donde R^7 y R^{7b} son alquilo C_1-C_4, R^{7a} y R^4 son H, y m es 1.	 $IC_{50} = 0,037 \mu M$ Ejemplo 14  $IC_{50} = 0,14 \mu M$ Ejemplo 61  $IC_{50} = 0,05 \mu M$ Ejemplo 88

De lo anterior es claro que la actividad bloqueadora de la gama-secretasa mostrada por los compuestos de la presente invención es entre 2 y 3 órdenes de magnitud más fuerte que aquella mostrada por los compuestos estructuralmente más cercanos enseñados en el documento D1, toda vez que de acuerdo con los datos experimentales revelados en las páginas 20 y 21 de la descripción, dicha actividad mejorada es lograda con una gran cantidad de los compuestos revelados en la presente invención.

Ahora bien, con base en lo anterior es igualmente evidente que la actividad farmacológica mostrada por los compuestos de la presente invención representa un importante y sorprendente avance en el estado de la técnica, toda vez que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en el arte previo ninguna indicación que le sugiera que luego de realizar los cambios estructurales necesarios para obtener los compuestos de la solicitud en cuestión a partir de aquellos enseñados en D1, dichos novedosos compuestos se caractericen por presentar una actividad bloqueadora de la gama-secretasa que es entre 2 y 3 órdenes de magnitud mayor a la mostrada por los compuestos del arte previo.

En consecuencia, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud en cuestión también presenta un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el carácter novedoso e inventivo de la invención frente a las enseñanzas del documento D1, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio (compuesto por 18 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas.

YPI

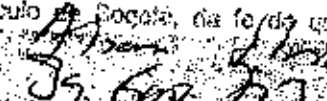
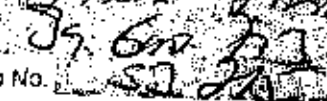
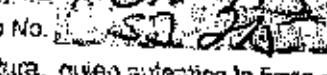
LLOREDA & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARÍA DEL CÍRCULO DE SOGATÓ, de fecha que comparece personalmente  identificada (n) con  profesional de abogacía No.  del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (c) mismo en este acorto.

(Art. 64 C. P. C. Decreto. 2252/99 mod. 38)

27 AGO. 2009


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

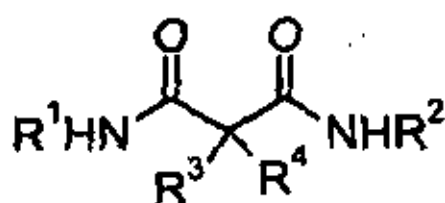


200
200

5 Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general

10

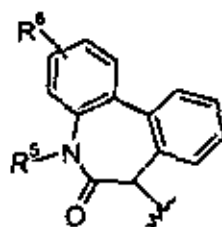


I

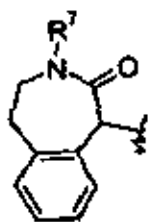
en la que

R¹ es uno de los grupos siguientes

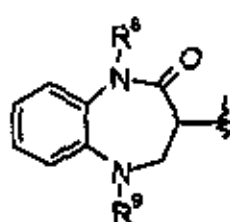
15



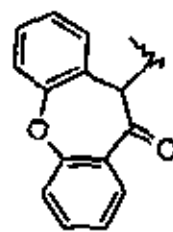
a),



b),



c),



d)

20

R² es alquilo C₁-C₇, alquinilo C₂-C₇, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_n-S-alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_n-CN, -(CR'R'')_n-CF₃, -(CR'R'')_n-CHF₂, -(CR'R'')_n-CH₂F, -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_n-halógeno, o es -(CH₂)_n-cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF₃;

25

R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o hidroxí; R³, R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, fenilo o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -(CH₂)_n-CF₃ o -(CH₂)_n-cicloalquilo,

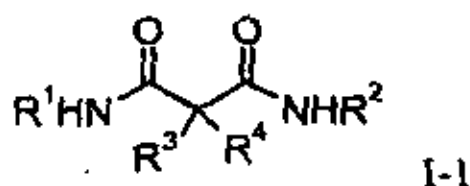
35

201
201

- 5 R^6 es hidrógeno o halógeno;
 R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;
 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , alquinilo C_2-C_7 , $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
10 R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo C_1-C_7 , $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-C(O)-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_1-C_7 , $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno
15 y $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_7 , o es $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_7 , $-S(O)_2-CF_3$, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o es $-(CH_2)_n$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;
 n es 0, 1, 2, 3, o 4;
y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los
20 enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general

25



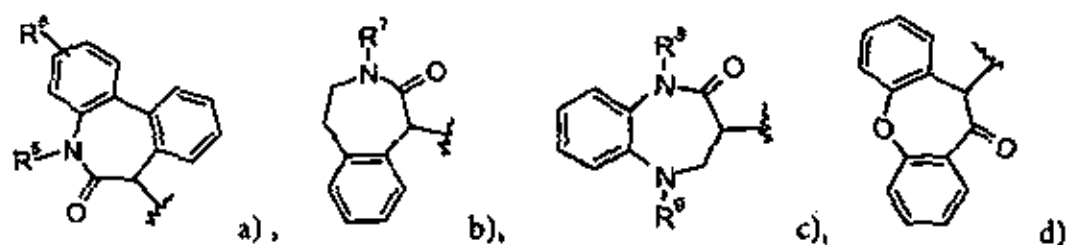
en la que

- 30 R^1 es uno de los grupos siguientes

35

202
202

5



10

R^2 es alquilo C_1-C_7 , alquinilo C_2-C_7 , $-C(CH_2)_n-O$ -alquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n-S$ -alquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n-CN$, $-(CR'R'')_n-CF_3$, $-(CR'R'')_n-CHF_2$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -alquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n$ -halógeno, o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por fenilo, halógeno y CF_3 ;

15

R', R'' con independencia de n y con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , halógeno o hidroxilo;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , fenilo o halógeno;

20

R^5 es alquilo C_1-C_7 o $-(CH)_2$ -cicloalquilo;

R^6 es hidrógeno o halógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , alquinilo C_2-C_7 o $-(CH)_2$ -cicloalquilo;

25

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , $-C(O)$ -alquilo C_1-C_7 , $-C(O)$ -cicloalquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, fenilo, $-C(O)$ -fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

30

35

203
207

halógeno y $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_7 , o es $(CH)_2$ -fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente idóneas, los enantiómeros ópticamente puros, los racematos o las mezclas diastereoméricas de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R^1 es a).

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en los que R^2 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido por CF_3 .

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

N-ciclopropilmetil-2-metil-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida o 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(1-trifluormetil-ciclopropilmetil)-malonamida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que R^2 es alquilo C_1-C_7 , $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_1-C_7 , o $-(CH_2)_n-S$ -alquilo C_1-C_7 .

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2-metoxietil)-malonamida,
2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2-metiltioetil)-malonamida,
2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

204
204

11) -N'-(3-metoxi-propil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-

11)-N'-propil-malonamida o

2-fluor-2-metil-N-(3-metil-butil)-N'-(5-metil-6-oxo-6,7-

5 dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-malonamida.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que R^2 es $-(CR'R'')_n-CH_3$ o $-(CR'R'')_n-CHF_2$.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

10 2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluoretil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,

15 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,

20 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-butil)-malonamida,

2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(4,4,4-trifluor-3-metoxi-butil)-malonamida,

25 2-fluor-2-metil-N-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4-tetrafluor-butil)-malonamida,

N-(5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- 2-metil-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(-)-2-metoxi-N-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(2R)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
- 10 [b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(2S)-2-fluor-2-metil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 15 N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 (S)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-ma-
- 25 lonamida,
(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

206
206

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-2-metoxi-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malona-
namida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
5 azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malona-
mida,

N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-
10 dibenzo[b,d]azepin-7-il)-2,2-dimetil-N'-(3,3,4,4,4-penta-
fluor-butil)-malonamida,

(R)-N-((S)-5-ciclopropilmetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo-
[b,d]azepin-7-il)-2-fluor-2-metil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-
butil)-malonamida,

15 N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-(5-isopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-
20 N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

2,2-dimetil-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]-
azepin-7-il)-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2R)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-di-
benzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malo-
25 namida,

(2S)-2-fluor-2-metil-N-[(S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-di-
benzo[b,d]azepin-7-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malo-
namida,

201
207

2-metoxi-N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-butil)-malonamida o

- 5 2,2-dimetil-N-[(S)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es b).

- 10 11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dicho compuesto es

2-metil-N-(3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida.

- 15 12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es c).

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en la que R² es -(CR'R'')_n-CF₃.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:

- 20 2-metil-N-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-((3S)-5-benzoil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- 25 N-[(3S)-5-(4-fluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-

208
208

- 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(3S)-5-(3,5-difluor-benzoil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 5 4-[(3S)-5-metil-4-oxo-3-[2-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoi)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carbonil]-benzoato de metilo,
- N-[(3S)-5-acetil-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
- 10 [b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[5-[(3S)-4-fluor-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 15 N-[(3S)-5-(4-cloro-benzoil)-1-ciclopropilmetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- (2RS)-metil-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-trifluormetanosulfonyl-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- 20 (2RS)-metil-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-(2,2,2-trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(3S)-5-(2-metoxi-acetil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
- 25 1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(S)-5-metanosulfonyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-N'-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

209
104

(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

(2RS)-metil-N-[(S)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-5-trifluor-
metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-
il]-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 malonamida del 5-metil-4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propilcarbamoyl)-propionilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
N-[(S)-5-ciclopropanocarbonil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il]-2-metil-N'-
10 (2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

4-oxo-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-pentafluor-propilcarbamoyl)-pro-
pionilamino]-5-(2,2,2-trifluor-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-ben-
zo[b][1,4]diazepina-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,

N-[(S)-5-acetil-1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-
15 zo[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
fluor-propil)-malonamida o

N-[(S)-5-acetil-1-bencil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-
[b][1,4]diazepin-3-il]-(2RS)-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propil)-malonamida.

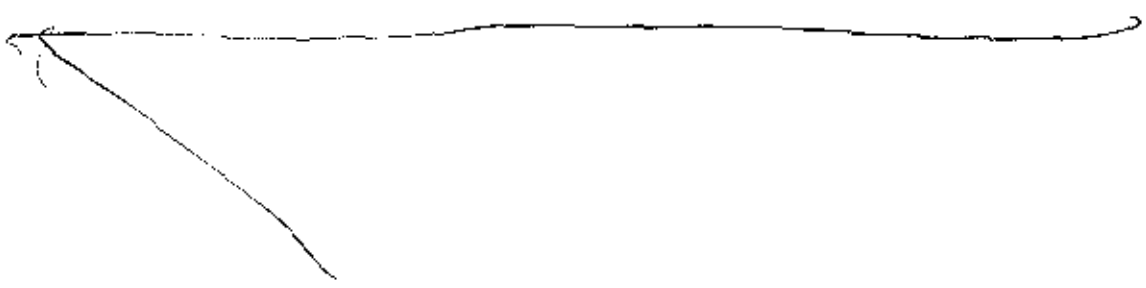
20 15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
1, en la que R¹ es d).

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación
15, dichos compuestos son:

2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-
25 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida o

2-metil-N-(11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]oxepin-10-il)-N'-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

17. Un proceso para la obtención de un compuesto de la

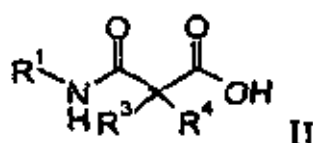


210
210

5 fórmula I ya definido en las reivindicaciones 1 - 16, dicho proceso consiste en:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

10

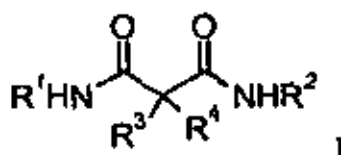


con un compuesto de la fórmula:



para obtener un compuesto de la fórmula:

15



20 en la que $\text{R}^1 - \text{R}^4$ tienen los significados descritos anteriormente y,

si se desea, se convierten los compuestos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25 18. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

2/11
2/11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06-18272

Clasificación Internacional (IPC): C07D223/18, 223/16, 243/14, 313/14,
A61K31/5513, 31/55, A61P25/28.

Concepto Técnico No.

Patente de Invención ☒

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional: PCT/EP2004/009700

Fecha de Presentación Internat. 31-ago-2004

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

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 47 a 162 Como se radicó inicialmente.

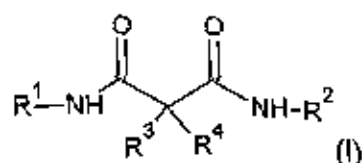
Reivindicaciones: Folios 163 a 173 Como se radicó inicialmente.
Folios 200 a 210 Modificadas.

Prioridad: Folio 1: EP03019683.6; 09-sep-2003

Objeto de la invención

Titulo de la solicitud: "DERIVADOS DE MOLONAMIDA QUE BLOQUEAN LA ACTIVIDAD DE LA GAMA-SECRETASA"

El objeto de la presente solicitud son los derivados propano diamida de la fórmula Markush (I):



- Reivindicaciones 1-16: Un compuesto de la fórmula (I).
- Reivindicación 17: Proceso de obtención de los compuestos de fórmula (I)
- Reivindicación 18: Composiciones que los contienen.

Determinación del Estado de la Técnica

Para determinar el estado de la técnica teniendo en cuenta la de la fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad, 09-sep-2003

2 2/2
2/2

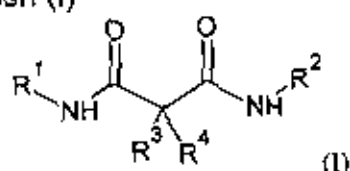
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la materia objeto de solicitud, encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO 0177086	Substituted Lactamas as inhibitor of A β protein production	18-oct-2001

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

Novedad (artículo 16 D486 de la C.A.N.)

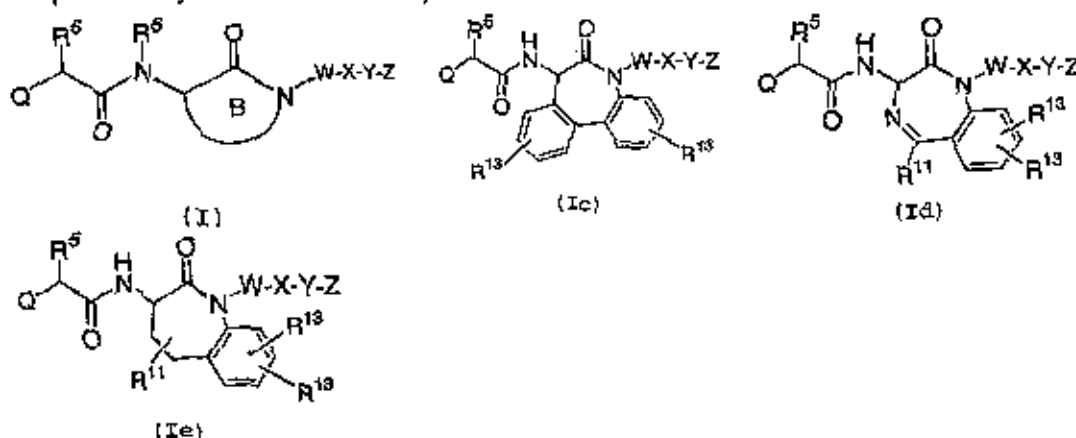
-La solicitud en estudio reclama los compuestos derivados de propano diamida formula Markush (I)



Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

Novedad (artículo 16 D486 de la C.A.N.)

-D1 enseña compuestos que tiene actividad de inhibir la γ -secretasa, por la administración de uno de los compuestos descritos. Los compuestos descritos en la anterioridad que afectan la novedad de la presente solicitud son principalmente los compuestos de formulas (I), (Ic), (Id), (Ie). (Véase pags 6-10, 57,58, 60, 73, 83, esquema 6 y reivindicación 1).



Son los compuestos del estado de la técnica D1 que están más cerca a los reclamados en la presente solicitud, son diferentes a los de la presente solicitud en que Q no tiene la probabilidad de tomar el significado de amida sustituida, por lo tanto los compuestos reclamados en la presente solicitud se consideran nuevos, entonces la solicitud cumple con lo exigido en artículo 16 D486 de la C.A.N.

Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

Siendo la diferencia de la solicitud en estudio con la anterioridad D1 que Q no puede ser una porción amida sustituida, mientras que en la solicitud si esta

establecido que es una amida sustituida en esa parte de la molécula de malonil, y ahora se observa claramente donde está el salto a la cualitativo, respecto al arte previo, y porque la invención no puede ser obtenida por un experto medio en la materia partiendo de los conocimientos de las anterioridades, por lo tanto se considera que la invención cumple con lo exigido en el artículo 18 D 486 de la C.A.N.

Aplicación industrial (artículo 19 D 486 de la C.A.N.)

Los compuestos de la presente solicitud se deben obtener por los procesos de síntesis descritos, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para obtener las composiciones que los comprenden, por lo cual se considera que cumplen con el requisito exigido en artículo 19 D 486 de la C.A.N.

El título debe quedar acorde con la materia reivindicada: "DERIVADOS PROPANODIAMIDA QUE BLOQUEAN LA ACTIVIDAD DE LA GAMA-SECRETASA"

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 18 (folios: 200 a 210)

Bogotá, D.C., 08-sep-2009

CONCEPTO TECNICO No. 3237 EXAMINADOR TECNICO Código No. 202012