

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-094726- -00005-0000

Fecha: 2010-10-01 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 24

Re: Expediente No. 06-094.726

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS DE IMIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2006/000180

RESPUESTA AL OFICIO No. 8807, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 242
DE FECHA 09 DE JULIO DE 2010
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado el 19 de mayo de 2010 en respuesta al primer examen de fondo, y en el que se ha limitado el significado del sustituyente R¹ de tal forma que el término C₆₋₁₀ arilo se ha limitado a fenilo y se ha eliminado el término heteroarilo (entre 6 y 10 eslabones).

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador insiste en que el Capítulo Reivindicatorio es demasiado amplio y puede contener compuestos no enteramente soportados en el Capítulo Descriptivo. El

Examinador se dirige específicamente a los sustituyentes R¹ y R⁷, y a los términos “arilo” y “heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones”.

b- i) En primera medida, cabe resaltar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se limita aún más el significado de R¹, de tal forma que el grupo “arilo C₁₋₆” se reemplaza específicamente por un grupo fenilo y se elimina el grupo “heteroarilo de (entre 6 y 10 eslabones)”. Así entonces, R¹ ahora sólo comprende los grupos: alquilo C₁₋₆, fenilo y benzo(cicloalquilo C₅₋₆), con lo que considero ampliamente superada la objeción de amplitud del Examinador.

ii) De otra parte, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador cuando asegura que los sustituyentes R¹ y R⁷ generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención. Llamo la atención del Examinador a la lista de compuestos presentada como ANEXO 1 en mi memorial de fecha 19 de mayo de 2010, en respuesta al primer examen de fondo (que adjunto de nuevo al presente memorial), en donde se muestran resultados farmacológicos de diversos compuestos de la presente invención sobre la gamma secretasa. Dichos compuestos, con actividad sobre la gamma secretasa demostrada, ilustran una amplia variedad de grupos sustituyentes comprendidos en los radicales R¹, R⁷ y A, de la siguiente forma:

Sust.	Significado	Número del Compuesto en el Anexo 1
R ¹	alquilo C ₁₋₁₀	64, 66, 69
	fenilo	2-22, 24, 27, 28, 32-37, 46-49, 51, 54, 55, 61, 65, 68, 71, 78-84, 91
	benzo(cicloalquilo C ₅₋₆)	1, 23, 25, 26, 29-31, 38-45, 50, 52, 53, 56-60, 62, 63, 67, 70, 72-77, 85-90, 92-93.
R ⁷	alquilo C ₁₋₁₀	1, 4-6, 11-26, 28-31, 33-60, 62-74, 76-93
	cicloalquilo C ₃₋₈	75
	heterocicloalquilo (4 a 10 eslabones)	2, 3, 7-10, 27
A	CH ₂	2-5, 7-20, 24, 27, 28, 32, 33, 35-37, 46-49, 51, 55, 61, 65, 71, 80-84
	CH ₂ OH	6, 21, 22, 34, 64, 66, 68, 69, 78, 79, 91
	Ausente	1, 23, 25, 26, 29-31, 38-45, 50, 52, 53, 56-60, 62, 63, 67, 70, 72-77, 85-90, 92, 93
	CH(alquiloC ₁₋₆)	54

iii) Habiendo aclarado lo anterior, deseo resaltar que el Examinador no puede desatender el principio básico que brinda el derecho al inventor de reclamar protección para la

totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención en las reivindicaciones. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Además, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que, en respuesta al primer examen de fondo, la materia inicialmente reivindicada se limitó drásticamente, de tal forma que se eliminó la Reivindicación 1 y la antigua Reivindicación 2 se convirtió en la primera reivindicación independiente de la solicitud, precisamente con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención.

Así mismo, es importante aclarar que las definiciones de sustituyentes en las reivindicaciones, así como el número de combinaciones comprendidas en la formula Markush de la presente invención, son limitadas y permiten que una persona versada en la técnica pueda identificar fácilmente su alcance. En este sentido, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no.¹ Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad, este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.²

En cualquier caso, deseo señalar al Examinador en el evento que insista en su posición, solicito que tenga en cuenta que las Reivindicaciones 10 y 14 reclaman compuestos específicamente ejemplificados en el Capítulo Descriptivo.

3. Finalmente, deseo resaltar nuevamente que el invento reclamado en la presente solicitud ha recibido el privilegio de patente, hasta el momento, por parte de la Oficina Europea de Patentes (EP1730119) y la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US7342118).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia

¹ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

² Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2141 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

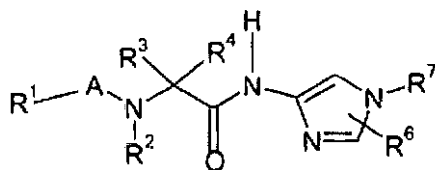
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- ANEXO 1. Resultados de los ensayos que demuestran actividad sobre la gamma secretasa (Protocolos G5172A y G5531B) de diferentes compuestos de la presente invención.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I



I

en el que A está ausente o es $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-$; Z es $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})$ o $-\text{CH}(\text{alquilo C}_{1-6})$;

R^1 es alquilo C_{1-10} , fenilo, o benzo (cicloalquilo C_{5-6}), en el que cuando R^1 es fenilo, o benzo (cicloalquilo C_{5-6}), R^1 está opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, y OH;

R^2 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{O}$ alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^7 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , OH, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno a tres grupos OH o halo; y

R^9 , R^{10} y R^{11} están cada uno de ellos independientemente seleccionados entre H y alquilo C_{1-6} , en el que cada átomo hidrógeno de dicho alquilo C_{1-6} está opcional e independientemente reemplazado con un átomo de halo.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en el que A está ausente; R^1 es benzo (alquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con entre uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo y OH; R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; R^3 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, o alquilo C_{1-6} ; R^4 es H o alquilo C_{1-6} ; R^6 es H o alquilo C_{1-6} ; R^7 es alquilo C_{1-10} , en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-8} , OH, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones).

3. Un compuesto según la Reivindicación 2, en el que R^7 está opcionalmente sustituido con $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

7

4. Un compuesto según la Reivindicación 2, en el que R^4 es H y R^3 es metilo, etil butilo, isobutilo, propilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

5. Un compuesto según la Reivindicación 2, en el que R^1 es 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftaleno o indanilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o cloro.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1, en el que A es $-\text{Z}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$; Z es $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})$ o $-\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$; R^1 es alquilo C_{1-10} o fenilo, en el que dicho alquilo o fenilo están opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, y OH; R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; R^3 es H, o alquilo C_{1-6} ; R^4 es H o alquilo C_{1-6} ; R^6 es H o alquilo C_{1-6} ; R^7 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , OH, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos OH o halo.

7. Un compuesto según la Reivindicación 6, en el que el grupo heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones) de R^7 es azetidino, pirrolidino o piperidino; y el sustituyente heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) de R^7 es morfolino, pirrolidino o piperidino.

8. Un compuesto según la Reivindicación 6, en el que R^1 es arilo, A es $-\text{Z}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$; Z es $-\text{CH}_2$.

9. Un compuesto según la Reivindicación 8, en el que R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, morfolino, pirrolidino o piperidino,

10. Un compuesto según la Reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-

dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazolamida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]propionilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)propionilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxifenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

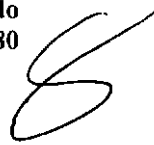
[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(4-feniltiazol-2-il)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-



hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]-4-metilpentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-imidazol-4-il]propionamida;

Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)acético;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-2-metilimidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)benzoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}butírico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetiletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-metilaminoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetiletíl)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletíl]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido

9

2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5-cloroindan-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(2-fluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletel)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-

difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-4-metilpentanoico;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}benzoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetilbutiril)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetilbutiril)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilamino]pentanoico;

[7-(2,2-Dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(3-Hidroxiciclobutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

(1-{2-[(2,2-Dimetilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil}-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-

12

difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetilpentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

{1-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo-[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(quinolin-

3

3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1- metil-1H-indol-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 5-{2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-3H- imidazol-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-il)amida del ácido 2- [2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)-2-hidroxietilamino]pentanoico;

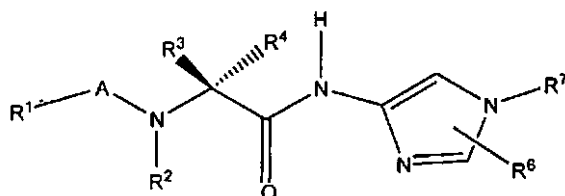
[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2- (3,5-difluorobencilamino)pentanoico;

[1-(1-Dimetilaminometilciclopentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2- (6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico; y

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico.

11. Un compuesto de las Reivindicaciones 1 a 10, en el que la estereoquímica de los sustituyentes R³ y R⁴ se muestra a continuación:

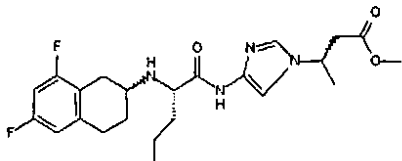
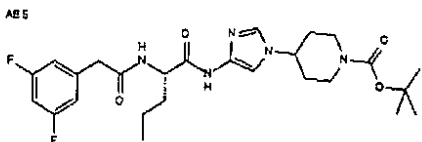
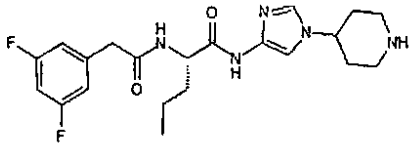
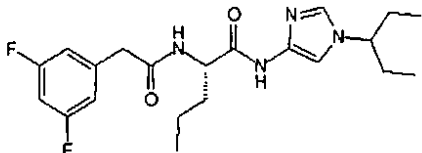
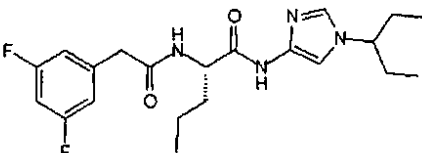
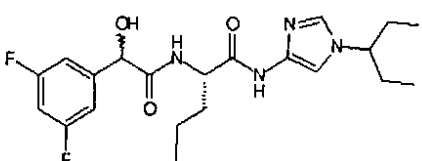
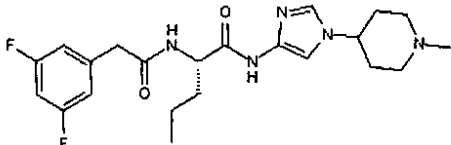
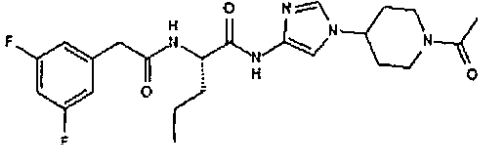
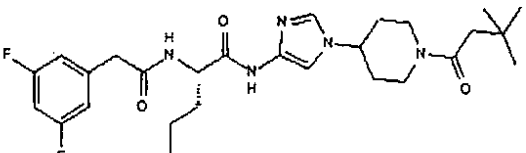


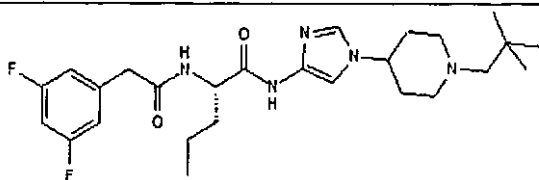
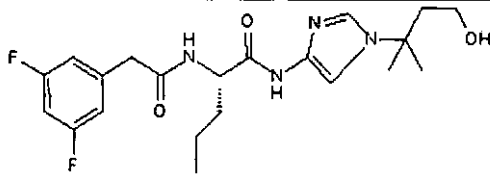
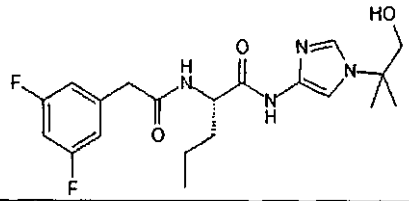
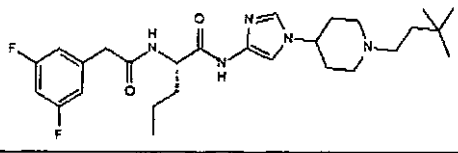
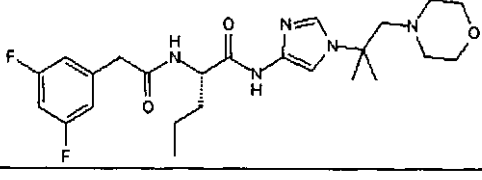
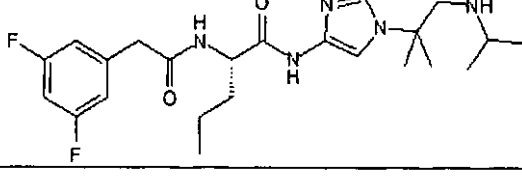
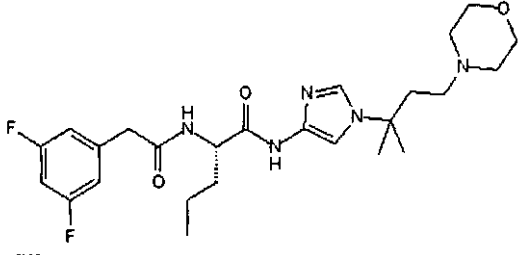
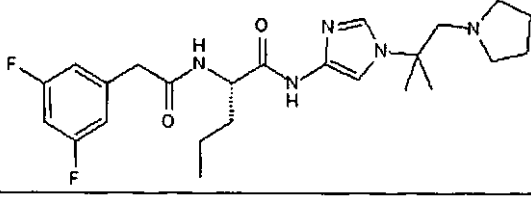
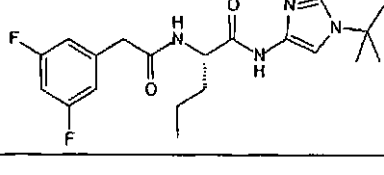
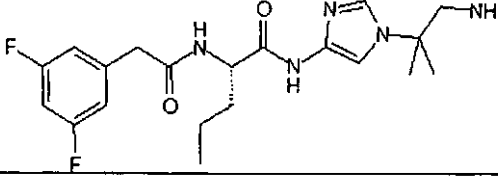
12. Un compuesto de la Reivindicación 11, en el que R^4 y R^2 son -H.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad del compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es {1-[2-(2,2-dimetil-porpilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es el {1-[2-(2,2-dimetil-porpilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanóico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

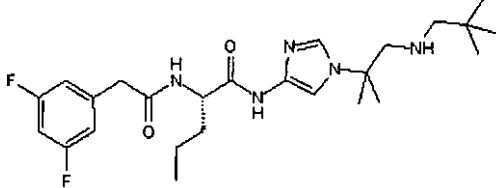
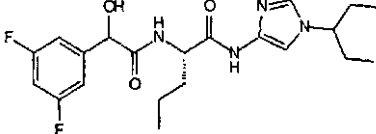
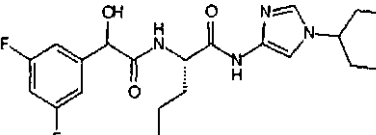
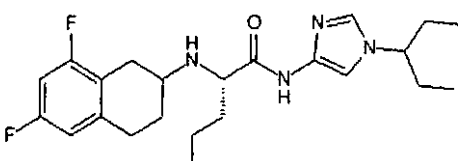
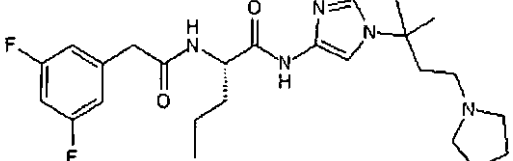
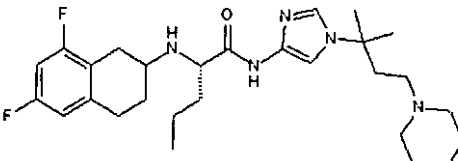
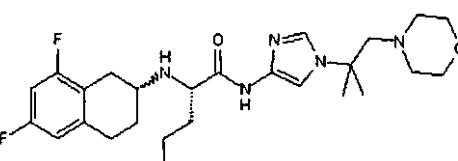
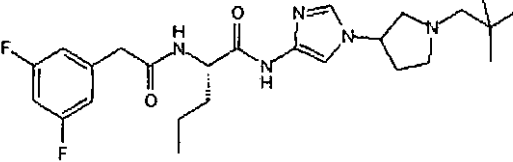
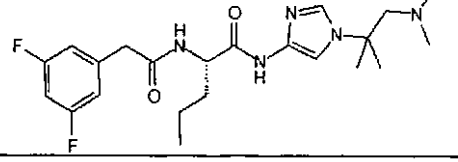
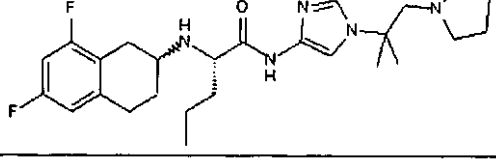
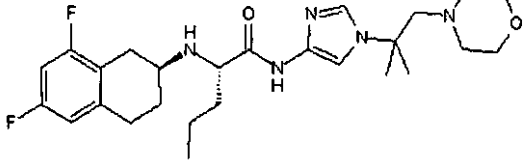
15

ANEXO 1

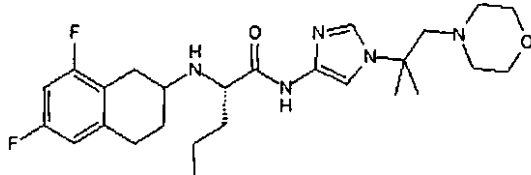
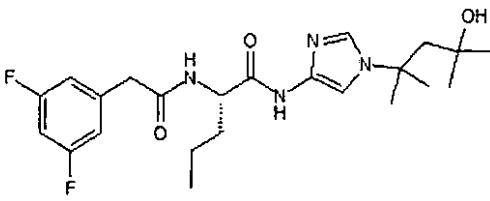
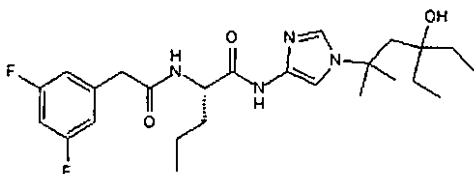
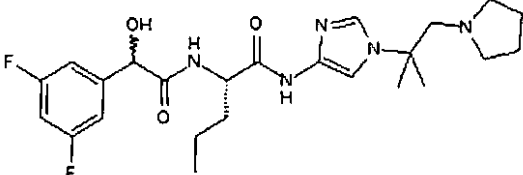
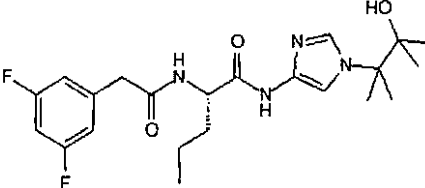
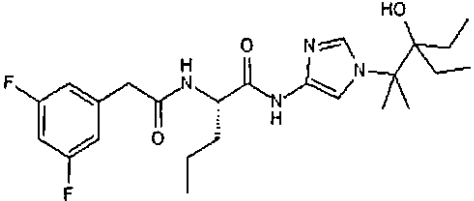
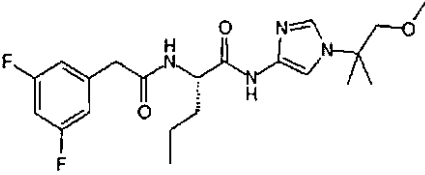
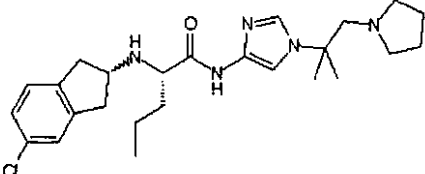
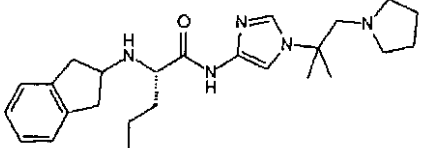
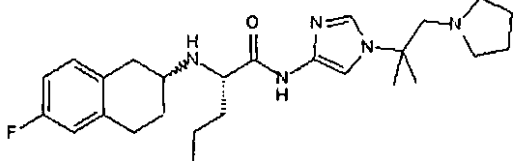
Tabla 1. Resultados de los ensayos que demuestran actividad sobre la gamma secretasa (Protocolos G5172A y G5531B) de diferentes compuestos de la presente invención.

No. Compuesto.	Estructura	Actividad sobre Gamma secretasa -- G5172A IC50 (µM)	Actividad sobre Gamma secretasa – G5531B IC50 (µM)
1		0,00339	
2		0,014	0,00416
3		1,28	0,00179
4		0,00754	0,00355
5		0,00236	0,00039
6		0,000725	0,000725
7		0,077	0,0605
8		0,319	0,0565
9		0,0219	0,00436

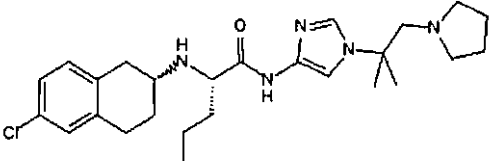
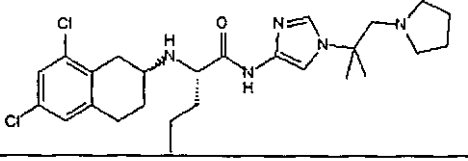
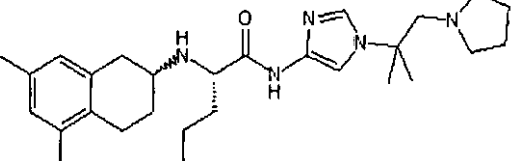
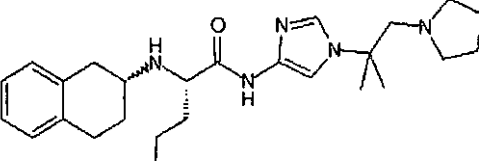
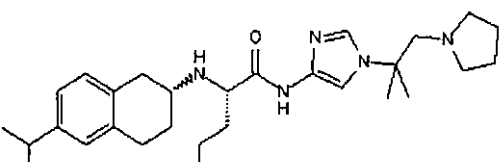
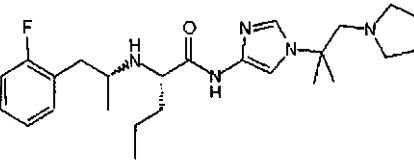
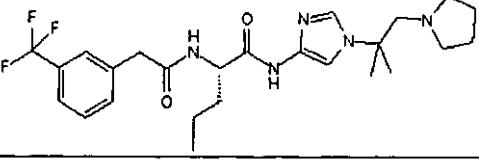
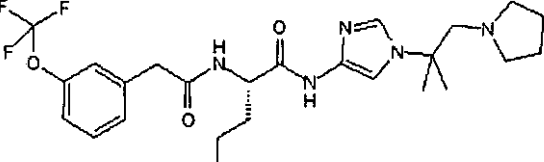
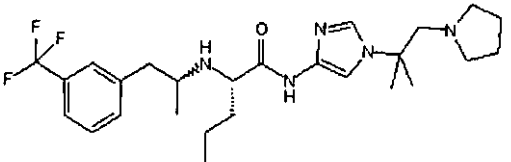
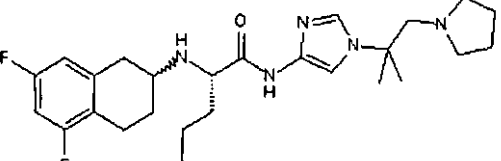
10		0,0317	0,00632
11		0,0203	0,00358
12		0,0416	0,00245
13		0,0107	0,00678
14		0,000365	0,000565
15		0,00785	0,029
16		0,00239	0,00067
17		0,000812	0,00087
18		0,014	0,00316
19		0,0895	0,0457

20		0,000379	0,00116
21		0,000345	0,0009
22		0,00876	0,0074
23		0,00824	0,00764
24		0,226	0,0091
25		0,00277	0,011
26		0,00133	0,00302
27		0,0117	
28		0,000479	0,00381
29		0,00291	0,00409
30		0,00696	0,00326

78

31		0,0171	0,00338
32		0,000615	0,00801
33		0,000265	0,000108
34		0,000665	0,000593
35		0,0165	0,0037
36		0,00493	0,00182
37		0,00623	0,00323
38		0,298	0,214
39		0,272	0,148
40		0,0195	0,0193

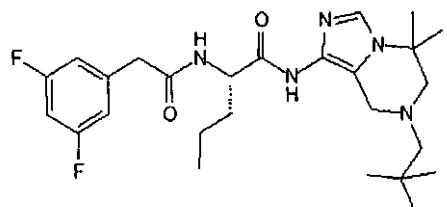
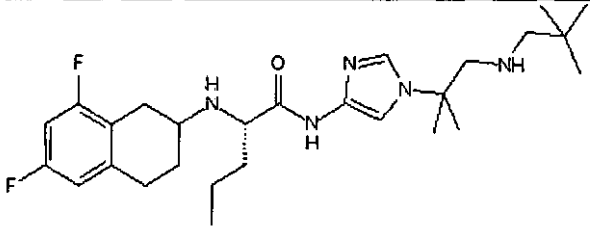
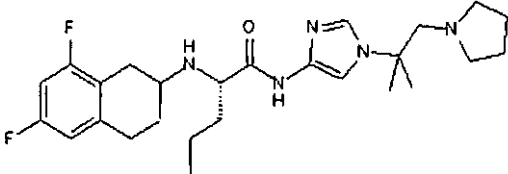
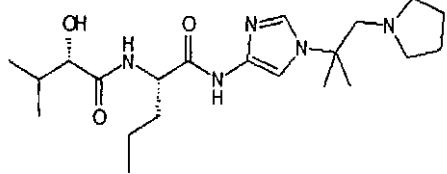
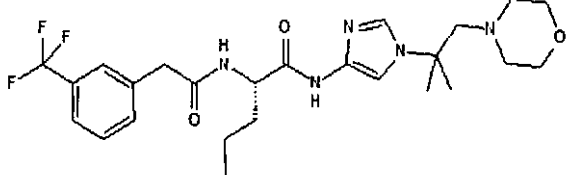
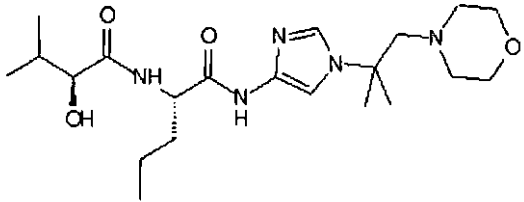
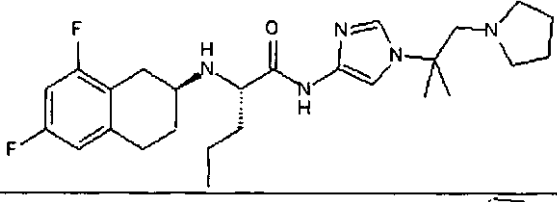
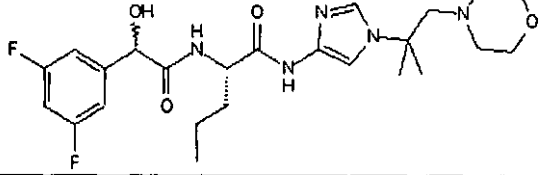
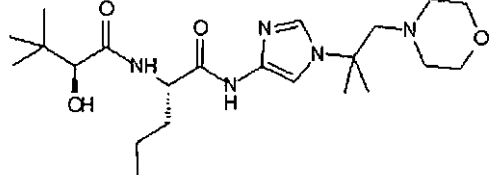
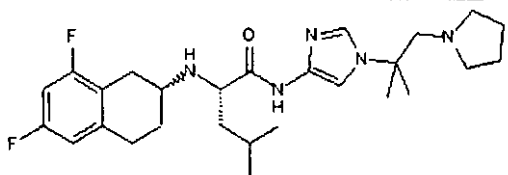
19

41		0,00124	0,0089
42		0,00345	0,0113
43		0,393	0,484
44		0,0539	0,0587
45		1,86	0,00509
46		1,86	0,526
47		0,00117	0,00509
48		0,00231	0,00641
49		0,671	0,0981
50		0,181	0,0307

20

51		0,48	0,0499
52		0,00269	0,0105
53		0,0216	0,03
54		0,00257	0,00263
55		0,759	0,192
56		0,00186	0,0211
57		0,00118	0,0034
58		0,0334	0,0216
59		0,301	0,287
60		0,0365	0,0399

21

61		0,198	0,153
62		0,00359	0,00277
63		0,0119	0,00272
64		0,0446	0,0843
65		0,00218	0,00447
66		0,00671	0,00462
67		0,00548	0,00927
68		0,000481	0,00272
69			0,00362
70		0,0135	0,0173

71		0,00785	0,0126
72		0,00119	0,00616
73		0,00328	0,0046
74		0,00464	0,00883
75		0,0282	0,01
76		0,00482	0,00512
77		0,107	0,0295
78		0,0712	0,0435
79		0,000416	0,017
80		0,263	0,0577

81		0,306	0,0828
82		0,0308	0,00659
83		0,00887	0,00846
84		0,0689	0,0578
85		0,00305	0,00608
86		0,000834	0,00755
87		0,0188	0,0172
88		0,0392	0,0066
89		0,00000627	0,00412
90		0,00000959	0,0114

91		0,306	0,0453
92		0,0293	0,013
93		0,00421	0,0044