

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053861- -00002-0000

Fecha: 2007-09-26 11:24:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE Y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios: 14

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE MALONAMIDA COMO INHIBIDORES DE GAMA-SECRETASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER".-Clase: C07D 267/14.-Expediente número 07-053.861.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 21 de Septiembre de 2007.

2. Debidamente autorizado por mí representado, en respuesta al requerimiento arriba mencionado y siguiendo los lineamientos de la respuesta emitida por ese Despacho al Derecho de Petición cuyo numero de radicación es 07-089.021, me permito allegar el capitulo reivindicatorio que **deberá ser tenido en cuenta para el trámite de la presente solicitud en Fase Nacional**, y en el cual constan las modificaciones voluntarias que el solicitante realizó al capitulo reivindicatorio presentado en fase internacional, junto con el pago de la tasa correspondiente.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar, a ese Despacho que la misma **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención.

3. Anexos me permito presentar:

(a) Recibo No. 07-77,003, que acredita el pago de la tasa de modificación;

(b) Formulario único de modificaciones y correcciones; y

(c) Copia de capitulo reivindicatorio que reemplaza aquel presentado en fase internacional.

LLOREDA & CIA. S. A.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

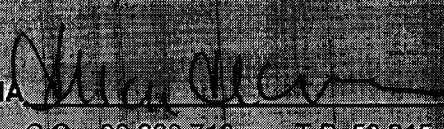
RECONOCIMIENTO Y...
Bogotá, D.C.
Ante mí...
BOGOTÁ
C.C. No. 39.690.713
Alicia Lloreda
Ricaurte

C.C. No. 39.690.713
T.P. 53.215
que aparece(n)
en el presente documento en la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia, se firma esta diligencia.


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



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

1		SOLICITUD DE:	
☐ Corrección de Error Material.		☒ Modificación a una Solicitud.	
2 SOLICITANTE	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
	Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: Basilea, Suiza.		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____ TP <u>53.215</u>
	Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		
4 Número de expediente: <u>07-053.861</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Modificaciones voluntarias que el Solicitante realizó al Capítulo reivindicatorio presentado en fase internacional.</u>			
6 Comprobante de pago No. <u>07-77.003</u> Fecha <u>24 de Septiembre de 2007</u>			
7 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.			
8 NOMBRE <u>ALICIA LLOREDA RICAURTE</u> FIRMA  C.C. <u>39.690.713</u> T.P. <u>53.215</u>			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-053861- -00002-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 77,003
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2007

Fecha 2007-09-26 11:24:41 Dep. 2020 NUECREACION
PA. INTEL. PATENTE/IN Lva 379 FASENACIONALII
Art 444 RESPUESTA REQUE Folios: 14

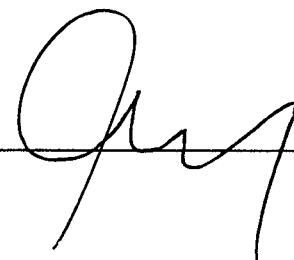
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999506	24/09/2007	2,772,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	99,000.00

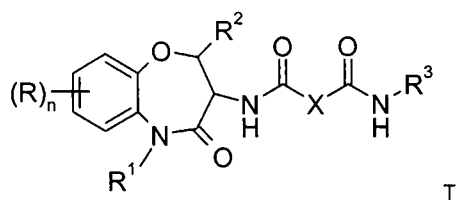
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

- 5 R es halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno;
- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es alqueno inferior, - (CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-COR' o es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o es -(CH₂)_n-morfolinilo;
- 10 R' es alcoxi inferior, hidroxilo o amino;
- R² es hidrógeno, alquilo inferior o di-(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo o es bencilo o cicloalquilo;
- 15 R³ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es bencilo opcionalmente sustituido por dos átomos de halógeno o es -(CH₂)_n-cicloalquilo o -(CH₂)_n-piridinilo;
- X es -CR⁴R^{4'}- o -CR⁴R^{4'}-O-;
- 20 R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o -CH₂-2-[1,3]dioxalano-;
- n es 0, 1 ó 2;
- sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los
- 25 mismos y todas las formas de enantiómeros ópticamente puros,

racematos o diastereómeros y mezclas de diastereómeros de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CH}_2-$.

5 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es $-\text{CHCH}_3-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que R^3 es alquilo inferior sustituido por halógeno.

10 5. Compuestos según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

15 2-metil-N-((S)-9-metil-8-oxo-4-trifluormetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida-epimero 1,

2-metil-N-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

20 N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

25 N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-etil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
- 5 hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
- N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
- 10 N-((6R,7S)-2-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.
6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es -CHCH₃- o -CH(CH₂CH₃)-.
- 15 7. Compuestos según la reivindicación 6, en los que R³ es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.
8. Compuestos según la reivindicación 7, dicho compuesto es la N-(3,5-difluor-bencil)-2-metil-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-
- 20 7-il)-malonamida.
9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -C(CH₃)₂.
10. Compuestos según la reivindicación 9, en los que R³ es alquilo inferior sustituido por halógeno.
- 25 11. Compuestos según la reivindicación 10, dichos son los siguientes:
- N-((6R,7S)-1-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-

- fluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-9-(4-cloro-bencil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetra-
hidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
5 N-((6R,7S)-1-fluor-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
10 dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-9-ciclopropilmetil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-9-alil-2-fluor-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
15 oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidrox-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
20 {(6R,7S)-2-fluor-6-metil-7-[2-metil-2-(2,2,3,3,3-pentafluor-
propilcarbamoil)-propionilamino]-8-oxo-7,8-dihidro-6H-5-oxa-
9-aza-benzociclohepten-9-il}-acetato de metilo,
N-((6R,7S)-6-bencil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-
aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-penta-
25 fluor-propil)-malonamida,
N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-
oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-
pentafluor-propil)-malonamida,

N-((6R,7S)-6-etil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

5 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o

10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-dimetil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

12. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es -C(alquilo inferior)(hidroxi).

15 13. Compuestos según la reivindicación 12, en los que R³ es alquilo inferior sustituido por halógeno.

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

20 N-((6R,7S)-6-ciclopropil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

N-[(6R,7S)-2-fluor-9-(2-hidroxi-etil)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

25 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,

- N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
5 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
N-[(6R,7S)-2-fluor-6-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o
S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
10 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2,2-
dimetil-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(S o R)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
15 (2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
20 tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida
(R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
25 (R o S)-2-etil-N-((6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-6,7,8,9-
tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-hidroxi-N-
(3,3,3-trifluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-tri-

- fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
5 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida,
10 N-[(6R,7S)-2-fluor-6-(2-hidroxi-etil)-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-(R o S)-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
15 N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-(R o S)-2-hidroxi-2-metil-N'-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
20 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluor-etil)-malonamida,
(R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida o
25 (R o S)-2-etil-N-[(6R,7S)-6-etil-2-fluor-8-oxo-9-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida

fluor-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il]-2-hidroxi-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-malonamida.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(CH_3)_2-O-$.

5 16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-C(F)(CH_2CH_2CH_3)-$.

17. Compuestos según la reivindicación 16, en los que R^3 es bencilo sustituido por dos átomos de halógeno.

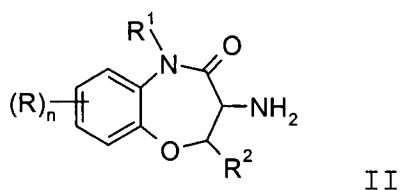
18. Compuestos según la reivindicación 17, dichos
10 compuestos son:

N-(3,5-difluor-bencil)-2-fluor-N'-((6R,7S)-6-metil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-propil-malonamida o

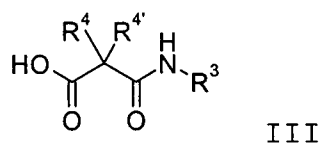
15 N-(3,5-difluor-bencil)-N'-((6R,7S)-6,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-7-il)-2-fluor-2-propil-malonamida.

19. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I, definido en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

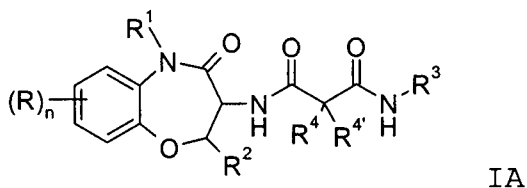
20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

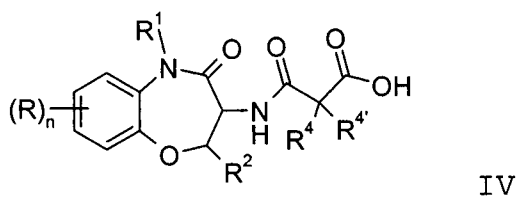


para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

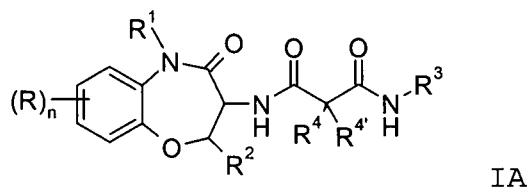


5

con un compuesto de la fórmula

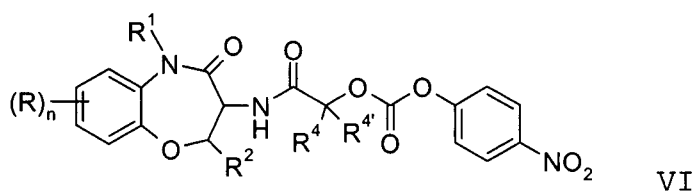


para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente;

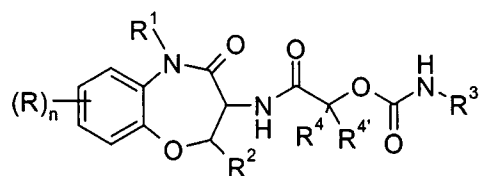
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



IB

en la que R, R¹, R², R³ y R⁴/R^{4'} y n tienen los significados definidos anteriormente, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de
5 adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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