



Industria y C
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-217134-00000-0000

Fecha 2012-11-29 17:27:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 343

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 5,6-DIHIDRO-2H-[1,4]OXAZIN-3-IL-AMINA UTILES COMO ANHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA (BACE)".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 265/30

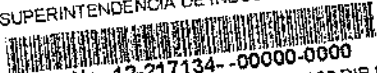
71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 29 NOV 2012

(FORMA P 10)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-217134--00000-0000 Fecha: 2012-11-29 17:27:13 Dep. 2020 DIR NUEVASCR Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act 411 PRESENTACION Folios: 343	radicación
---	--	------------

DIRECCIÓN DE
SOLICITUD P/

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/059441	Fecha 08/05/11
Publicación Internacional No.		WO 2011/154431 A1	Fecha 15/12/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"DERIVADOS DE 5,6-DIHIDRO-2H-[1,4]OXAZIN-3-IL-AMINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA (BACE) "			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 265/30			
5	(71) SOLICITANTE(S) ☒ Esta persona también es inventor ☐ Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica		3264270	
CIUDAD		E-MAIL	
Beerse		jlloco@lloredacamacho.com	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
Bélgica		Bélgica	
PAÍS DE RESIDENCIA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
Bélgica			
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. TRABANCO SUAREZ	Andres Avelino	España	
2. ROMBOUTS	Frederik Jan Rita	Bélgica	
3. TRESADERN	Gary John	Reino Unido	
4. VAN GOOL	Michiel iuc Maria	Bélgica	
5. MACDONALD	Gregor James	Reino Unido	
6. MARTINEZ LAMENCA	Carolina	España	
7. GIJSEN	Henricus Jacobus Maria	Países Bajos	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENT O/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
España		Toledo	1. Janssen-Cilag S.A., Calle Jarama, 75 Polígono Industrial, E-45007 Toledo, España.
Bélgica		Beerse	2. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
España		Toledo	3. Janssen-Cilag S.A. Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo, España.
España		Toledo	4. Janssen-Cilag S.A. Calle Jarama, 75, Polígono Industrial, E-45007 Toledo, España.
Bélgica		Beerse	5. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
Bélgica		Beerse	6. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
Países bajos		Beerse	7. Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLORED RICAURTE		ALICIA	C.C. 39.690.713 T.P. 53.215
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Calle 72 No 5-83 Piso 5to		3264270	
CIUDAD		E-MAIL	
Bogotá		jlloco@lloredacamacho.com	
PAÍS		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	
Colombia			

**DERIVADOS DE 5,6-DIHIDRO-2H-[1,4]OXAZIN-3-IL-AMINA ÚTILES
COMO INHIBIDORES DE LA BETA-SECRETASA (BACE)**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de 5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina como inhibidores de la beta-secretasa, también conocida como enzima de escisión amiloide del sitio beta, BACE, BACE1, Asp2, o memapsina2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para la preparación de dichos

10 compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los cuales se encuentra involucrada la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, Síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular,

15 demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con la edad. Los pacientes con EA padecen de déficits de cognición y

20 pérdida de la memoria así como problemas en el comportamiento tales como ansiedad. Más del 90% de los que padecen de la EA presentan una forma esporádica del trastorno mientras que menos del 10% de los casos son familiares o hereditarios. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas de 65 años de edad presentan EA mientras que a los 85, 1 de cada dos individuos

25 se encuentran afectados por la EA. La esperanza de vida promedio desde el

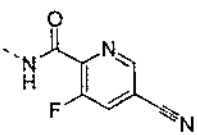
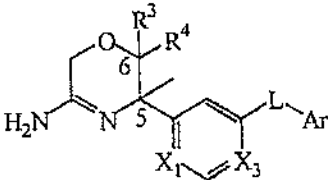
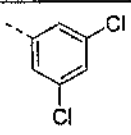
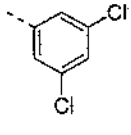
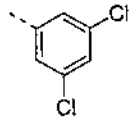
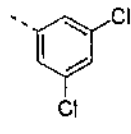
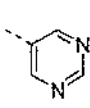
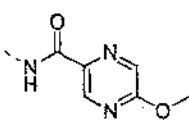
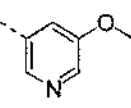
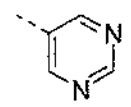
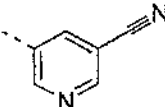
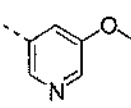
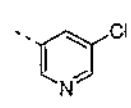
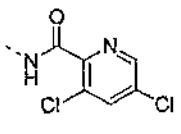
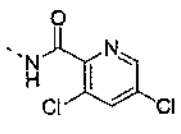
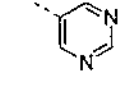
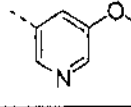
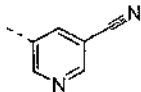
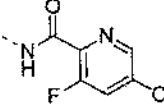
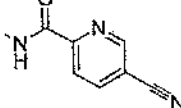
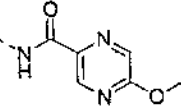
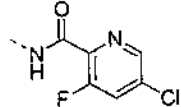
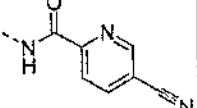
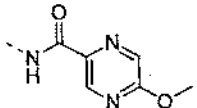
Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ³ , R ⁴	---L-Ar	Estereoquímica
396	B23	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)

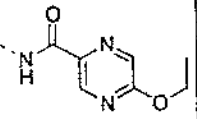
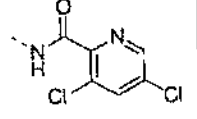
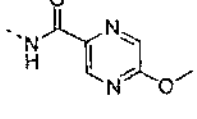
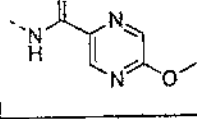
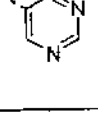
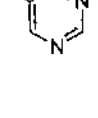
Tabla 13



Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	---L-Ar	Estereoquímica
121	B4 (método B)	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =R ⁴ =H		RS
277	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (R*);C ₆ (R*) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
278	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (S*);C ₆ (S*) Diastereoisómero individual Enantiómero puro
279	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
335	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
336	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)

Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	—L—Ar	Estereoquímica
352	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
353	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
354	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
358	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
367	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
381	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
382	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
383	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
384	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual

Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	--L-Ar	Estereoquímica
					(trans)
385	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
386	B30	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
387	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
388	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
389	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
390	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
391	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
392	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)

Co. No.	Ej. No.	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	--L-Ar	Estereoquímica
393	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
394	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
398	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
399	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)
400	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (trans)
401	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Diastereoisómero individual (cis)

C. Parte Analítica

LCMS

Para la caracterización (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se utilizan los siguientes métodos.

5 Procedimiento general A

Las medición HPLC se lleva a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilen Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con