



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. 07-105.207**

**Solicitud de patente de invención titulada: "1H-QUINAZOLIN-2,4-DIONAS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE AMPA"**

**Solicitante: NOVARTIS A.G.**

**Nuestra Ref.: P2007/000148**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 05889 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 128**  
**DE FECHA 01 DE ABRIL DE 2011**  
**(PRIMER 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. i) En primer lugar, 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 presentado al momento de radicar esta solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- En la Reivindicación 1 se limitó el significado de los radicales  $R^1$  y  $R^2$ , específicamente a los grupos  $CF_3$  e isopropilo, para  $R^1$ , y heterociclilo para  $R^2$ ;
- Se eliminan las Reivindicaciones 2 a 5 y 7 a 18;

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- Se introducen las nuevas Reivindicaciones 2 a 5 que reclaman específicamente el compuesto N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]metanosulfonamida, que es el Ejemplo 44 en el Capítulo Descriptivo, sus sales farmacéuticamente aceptables, su base libre y formulaciones que las contienen.

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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

b- Adicionalmente, en virtud del Artículo 36 de la Decisión 486, adjunto al presente memorial una solicitud divisional que reclama la materia excluida por las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 7 a 9 no son patentables porque se refieren a métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 7 a 9 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 4 y 10a 12 no son claras en tanto no se definen las condiciones ni reactivos necesarios para realizar el proceso sintético, y los compuestos descritos (II', III', y IV') no se encuentran definidos en ellas.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto las Reivindicaciones 4 y 10 a 12 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. Agradezco la opinión favorable del Examinador respecto a la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

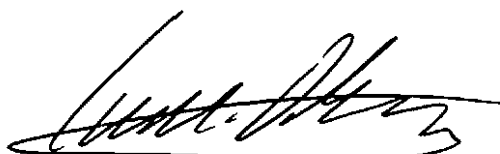
# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por último, me permito presentar una modificación de las páginas 215, 256, 291 y 296, en el nombre de los Ejemplos 27, 44, y 62 a 64, en los que se subsana un error tipográfico involuntario, específicamente se reemplaza la fracción "1H-pirazol-4-il" por la fracción "2H-pirazol-3-il". Como puede observarse durante todo el Capítulo Descriptivo, y en los procesos sintéticos para fabricar específicamente estos compuestos, se refiere específicamente a una fracción 2H-pirazol-3-il.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 762 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

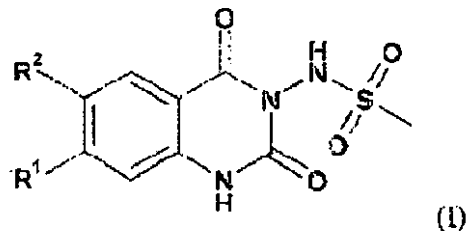
Ancxos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Capítulo Reivindicatorio – Solicitud Divisional
- Hojas sustitutas 215, 256, 291 y 296 del Capítulo Descriptivo.

4

**CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Primer Examen de Fondo)**

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en donde:

R<sup>1</sup> representa CF<sub>3</sub> e isopropilo;

R<sup>2</sup> representa un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes, dichos sustituyentes se seleccionan entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, dialquil C<sub>1-4</sub>aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, HCO, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, aciloxi, alcoxicarboniloxi C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, acilamino, alcoxicarbonilamino C<sub>1-4</sub>; en donde dicho heterociclilo consiste de 3 a 11 átomos en el anillo, de los cuales 1 a 3 átomos son heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde, el heterociclo se encuentra unido al anillo fenilo mediante un átomo de carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]metanosulfonamida.
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 en la forma de base libre.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 4.

\*\*\*\*\*

**Ejemplo 27: N-[7-trifluoro-metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.**

El 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento descrita más adelante, se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

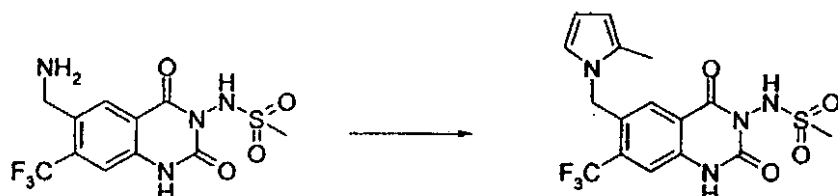


A una solución de di-isopropil-amina (4.2 mililitros, 1.2 equivalentes) en tetrahidrofurano (70 mililitros) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agregó n-BuLi (18.6 mililitros, 1.6M en hexanos, 1.2 equivalentes). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de una solución de metil-pirazol (2 mililitros, 24.36 milimoles) en tetrahidrofurano. Después de 30 minutos, se agregó  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (7.9 mililitros, 1.2 equivalentes), y luego la mezcla se dejó llegar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla se vertió en agua (250 mililitros), y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración al vacío y el secado proporcionaron un aceite amarillo (9.1 gramos), el cual se utilizó sin mayor purificación.

(Yagi y colaboradores, *Heterocycles* 1997, 45(8), 1643-1646).

Metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-metil-2H-

**Ejemplo 43: N-[6-(2-metil-pirrol-1-ilmetil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.**



A una solución de N-(6-amino-m,etil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (150 miligramos, 0.43 milimoles) en  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  concentrado (10 mililitros), se le agregó 2-metil-2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (62.2 miligramos, 0.43 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura de reflujo. Subsecuentemente, el solvente se evaporó, y el residuo color amarillo claro crudo se recrystalizó a partir de EtOAc/ciclohexano, para dar la N-[6-(2-metil-pirrol-1-ilmetil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (130 miligramos, 0.312 milimoles, 73 por ciento) como un sólido color naranja claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz), 3.11 ppm (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ); LC-MS, tiempo de retención = 3.994 minutos; MS:  $m/z$  416.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo: 1.5 mililitros/minuto.

**Ejemplo 44: N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.**

en dicloro-metano (10 mililitros), y se agregaron hexanos (10 mililitros). La mezcla se sonicó durante 1 minuto. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (305 miligramos, 60 por ciento). ESI-MS:  $m/z$  414.4  $[M+H]^+$ , tiempo de retención de 4.52 minutos.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 11.23 (bs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, 1H,  $J = 1.64$  Hz), 7.55 (s, 1H), 6.80 (t, 1H,  $J = 54.1$  Hz), 6.32 (d, 1H,  $J = 1.71$  Hz), 4.12 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.31 (d, 6H,  $J = 6.38$  Hz).

**Ejemplo 62: N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.**

Metil-éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico.

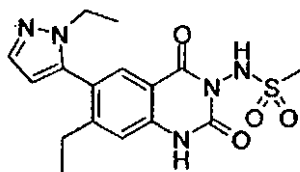


A una solución del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (25.3 gramos, 103 milimoles) en dimetil-formamida (200 mililitros) a 0°C, se le agregaron DBU (79.1 mililitros, 514.8 milimoles) y MeI (32.2 mililitros, 515 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a esta temperatura, y durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron ( $Na_2SO_4$ ), y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, 7:3 de

miligramos, 0.63 milimoles) en dioxano (1 mililitro). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas (control de TLC). La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH/DCM (1:9)), para proporcionar la N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (172 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) como un sólido blanco. ESI-MS:  $m/z$  364.4  $[M+H]^+$ , tiempo de retención de 4.54 minutos.

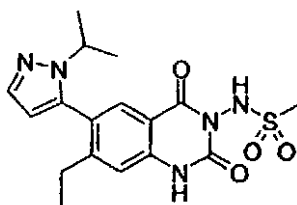
Los siguientes productos se sintetizaron mediante procedimientos análogos.

**Ejemplo 63:** N-[7-etil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



ESI-MS:  $m/z$  378.4  $[M+H]^+$ , tiempo de retención de 4.06 minutos.

**Ejemplo 64:** N-[7-etil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



(ESI-MS:  $m/z$  392.4  $[M+H]^+$ , tiempo de retención de 4.19 minutos).