

Organización y
Digitalización CSA Ltda



PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-48723

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MODULADORES ENLAZADOS A AMIDA γ -SECRETASA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 233/81

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Título, Em
19-05-2010



No. 10-048723- -00000-0000

Fecha: 2010-04-26 15:46:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capitulo I



Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **HO, Chih Yung**

Dirección: 600 Drinnon Way, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/079782

Fecha 14 de octubre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/052079 A1

Fecha 23 de abril de 2009

6 **TITULO (54)**

~~CAMBIO TITULO~~
~~-MODULADORES ENLAZADOS A AMIDA Y SECRETASA.~~

DERIVADOS DE AMIDA AROMÁTICOS DE ACIDO PENTANOICO
COMO MODULADORES DE γ - SECRETOSA

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07C 233/81

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

19 de octubre de 2007

(31) Número de Solicitud

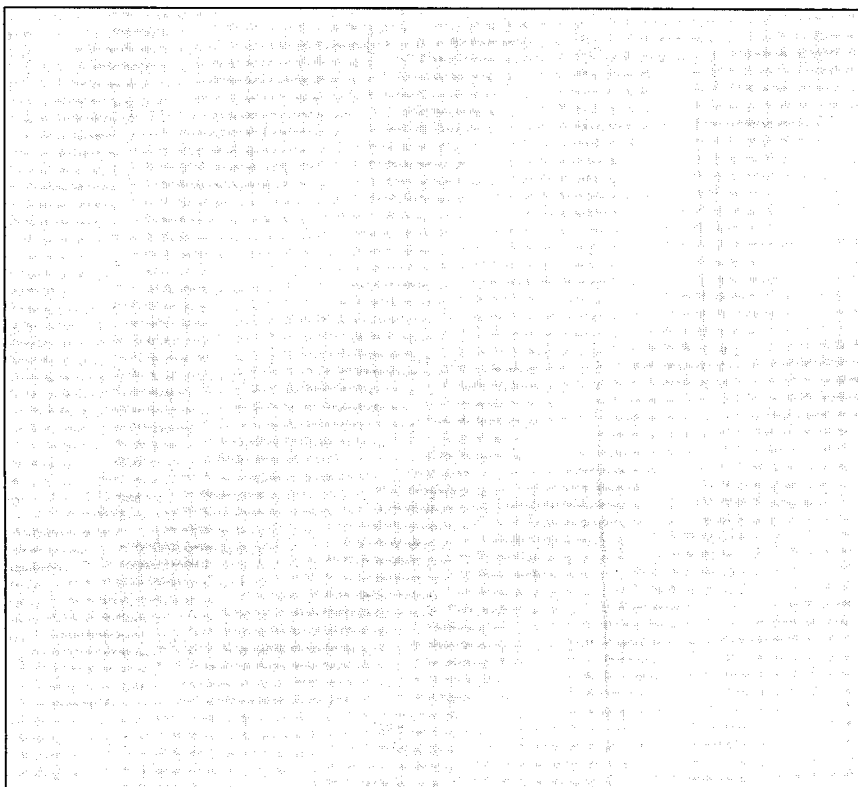
60/981,170

9 **Comprobante de pago No.** 10 - 18,026

Fecha 8 de marzo de 2010

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: [Firma manuscrita]

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,026
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-048723- -00000-0000

Fecha: 2010-04-26 15:46:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	59,370,000.00

===== CONCEPTO =====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2534
2

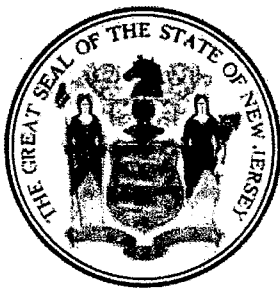
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

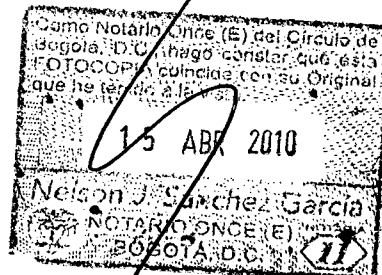


Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, written in ink on a horizontal line.



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

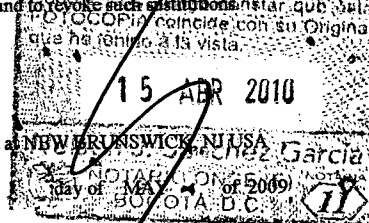
legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore-mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitution insofar as the



Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ, USA
on this 27TH day of APRIL 2010

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DAFE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño

y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____

de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/24/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DAFE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____

_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L. HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY

of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized; has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

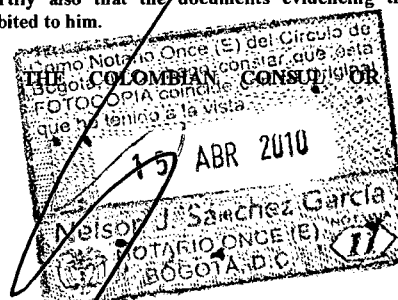
of legal age and domiciled at _____
_____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

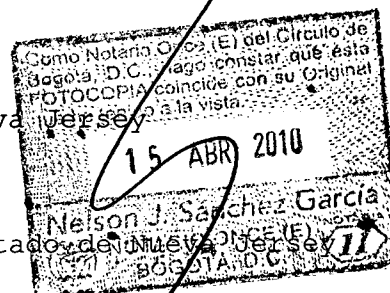
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

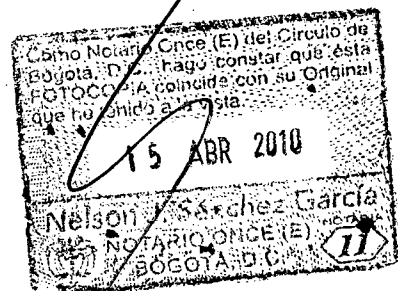
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor J. Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



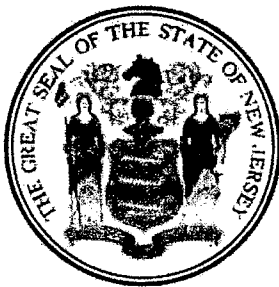
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

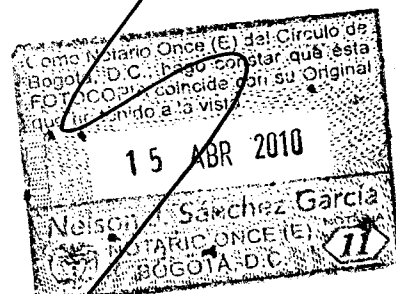


[Handwritten Signature]

Certificate Number: 1148251010

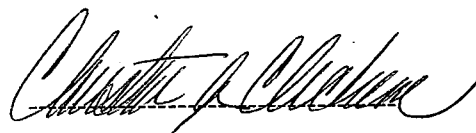
Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

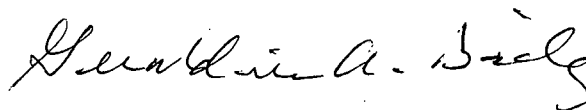


CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.

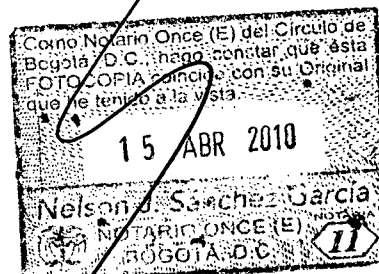


Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA.**, domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

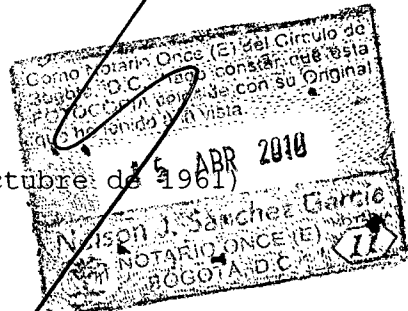
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Monder
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 2008

POSESORE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

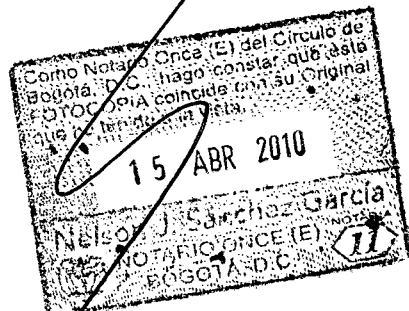
018434

JIMENA ESCOBAR
C/VA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

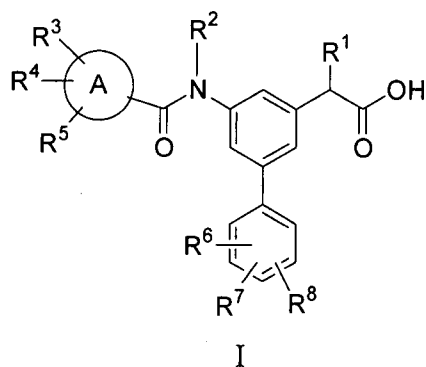
2009 AGO -6 A 10:27

WFE - C/GERALDINE A. BAILEY



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula I como se muestran a continuación, en donde las definiciones de A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se proporcionan en la especificación. Los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la γ -secretasa, que incluye la enfermedad de Alzheimer.



MODULADORES ENLAZADOS A AMIDA γ -SECRETASA

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere al uso de compuestos con la Fórmula general I, en donde las definiciones o A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se brindan en la especificación. Los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad γ -secretasa, que incluye la enfermedad de Alzheimer.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición y
- 15 estabilidad de conducta. La AD afecta al 6-10 % de la población mayor de 65 años y hasta un 50 % mayor de 85 años. Es la causa principal de la demencia y la tercera causa principal muerte luego de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la AD. El costo neto total relacionado con AD en los Estados Unidos excede los \$100 billones anuales.
- 20 La AD no posee una etiología simple, sin embargo, se ha asociado con ciertos factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historial familiar (3) y traumatismo craneal; otros factores incluyen las toxinas ambientales y los bajos niveles educativos. La lesiones neuropatológicas específicas en la corteza límbica y

cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten de proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilados de péptido beta amiloide (placa de amiloide). El principal componente de las placas de amiloides son los péptidos beta amiloide (A-beta, Abeta o A β) de diferentes longitudes. Se cree que una variante de él, que es el péptido A β 1-42-(Abeta-42), es el principal agente causante de la formación de amiloides. Otra variante es el péptido A β 1-40-(Abeta-40). El beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, la proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP). Las formas autosómicas dominantes iniciales familiares tempranas de la AD se han asociado con mutaciones de aminoácido en la proteína precursora β -amiloide (β -APP o APP) y las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas iniciales tardías de AD se correlacionaron con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y más recientemente el hallazgo de una mutación en la alfa2-macroglobulina, que puede estar asociado a al menos el 30 % de la población con AD. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de AD exhiben hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para una aproximación terapéutica lógica a la AD. Todas las mutaciones descubiertas hasta el día de la fecha, afectan la producción cuantitativa o cualitativa de péptidos amiloidogénicos conocidos como Abeta-péptidos (A β), específicamente A β 42, y han otorgado un fuerte apoyo a la “hipótesis de la cascada amiloide” sobre la AD (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). El enlace probable entre la generación de péptidos A β y la patología de la AD enfatiza la necesidad de un mejor entendimiento de los

mecanismos de la producción de A β y garantiza sólidamente un acercamiento terapéutico a la modulación de los niveles de A β .

La liberación de péptidos A β es modulada por al menos dos actividades proteolíticas que se conocen como β - y γ -secretasa con clivaje en el N-terminal (enlace Met-Asp) y el C-terminal (residuos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la trayectoria sectorial existe evidencia de que la β -secretasa tiene clivaje primero, lo que conlleva a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento carboxi terminal (CTF) 11 kDa con enlace en la membrana. Se cree que este último da como resultado un aumento de los péptidos A β que siguen con un clivaje de la γ -secretasa. La cantidad del isoformo más largo, A β 42, aumenta selectivamente en los pacientes que cuentan con ciertas mutaciones en una proteína en particular (presenilina), y estas mutaciones se han correlacionado con la enfermedad de Alzheimer familiar inicial temprana. Por ello, muchos investigadores creen que A β 42 es el principal causante de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Hoy en día se ha aclarado que la actividad γ -secretasa no se puede atribuir a una simple proteína particular, sino que de hecho se asocia con un conjunto de proteínas diferentes.

La actividad gamma-secretasa reside dentro de un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste en los fragmentos PS de amino- y carboxiterminal generado por endoproteolisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio activo se encuentran en la interfaz de

este heterodímero. Se ha sugerido recientemente que la nicastrina funciona como receptor de sustrato gamma-secretasa. Se desconocen las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa, pero todos se necesitan para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Investigación sobre Alzheimer 1(3): 175-181).

- 5 Por lo tanto, aunque los mecanismos moleculares del segundo paso de clivaje han sido insuficientes hasta el presente, el complejo γ -secretasa se ha convertido en uno de los principales objetivos en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se han propuesto varias estrategias para dirigirse a la gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que van desde dirigirse al sitio activo directamente mediante el desarrollo de inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad gamma-secretasa (Marjaux y otros, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se han descrito diferentes compuestos que tienen como objetivo las secretasas (Larner, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patentes 2000 – 2004. Expert Opin. Ther. Patentes 14, 1403-1420.)

De hecho, este descubrimiento fue recientemente respaldado por estudios bioquímicos en donde se mostró un efecto de ciertos NSAID (antiinflamatorios no esteroideos) sobre la γ -secretasa (Weggen y otros (2001) Nature 414, 6860, 212 y la patente WO 01/78721 y Estados Unidos 2002/0128319; Morihara y otros (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Potential limitations for the use of NSAIDs to prevent or treat AD are their

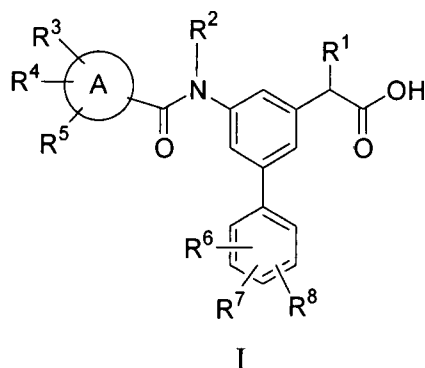
inhibition activity of Cox enzymes, which can lead to unwanted side effects, and their low CNS penetration (Peretto y otros., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de nuevos compuestos que modulen la actividad γ -secretasa; lo que abre nuevos caminos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de la presente invención es proporcionar tales compuestos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención comprende los compuestos que poseen la Fórmula general (I)



en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo seleccionado del grupo CH_3 , C_2H_5 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{sec-C}_4\text{H}_9$, $\text{ter-C}_4\text{H}_9$; alquenilo seleccionado de C_2H_3 , $i\text{-C}_3\text{H}_5$, $n\text{-C}_3\text{H}_5$, $n\text{-C}_4\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_7$, $\text{sec-C}_4\text{H}_7$;

donde dichos grupos alquilo y alquenilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y CF₃;

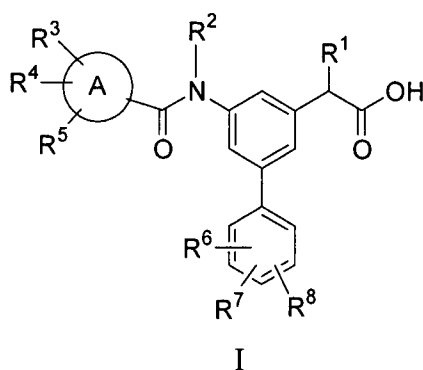
R² se selecciona del grupo que consiste de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alquilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; donde dichos grupos alquilo y alquenilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, y CF₃;

R³, y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, SO₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)C₍₁₋₄₎alquilo, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, SC₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)O C₍₁₋₄₎alquilo, OC(O) N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, sustituido y no sustituido C₁-C₄-alquilo y sustituido y no sustituido C₁-C₄-alcoxi, y donde los sutituyentes de ambos grupos C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-alcoxi son seleccionados de F, Cl, Br, I, CF₃;

R⁴, R⁵, R⁷, y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de OCF₃, CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo y CN; y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención comprende los compuestos que posee la Fórmula general (I)



en donde

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo, fenilo, y heteroarilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; donde dichos grupos alquilo y alqueno se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y CF₃;

R² se selecciona del grupo que consiste de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; donde dichos grupos alquilo y alqueno se

sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, y CF₃;

R³, y R⁶, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, SO₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)C₍₁₋₄₎alquilo, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, SC₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)O C₍₁₋₄₎alquilo, OC(O) N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, sustituido y no sustituido C₁-C₄-alquilo y sustituido y no sustituido C₁-C₄-alcoxi, y donde los sutituyentes de ambos grupos C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-alcoxi se seleccionan de F, Cl, Br, I, CF₃;

R⁴, R⁵, R⁷, y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de OCF₃, CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, y CN;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

15 En otra modalidad de la invención

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

20 R² se selecciona del grupo que consiste de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R^3 , y R^6 , se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, $C(O)N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $S(O)_2C_{(1-4)}alquilo$, $SO_2N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $S(O)N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $N(C_{(1-4)}alquilo)S(O)_2C_{(1-4)}alquilo$, $N(C_{(1-4)}alquilo)S(O)C_{(1-4)}alquilo$, $S(O)_2C_{(1-4)}alquilo$, $N(C_{(1-4)}alquilo)S(O)_2N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $SC_{(1-4)}alquilo$, $N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $N(C_{(1-4)}alquilo)C(O)C_{(1-4)}alquilo$, $N(C_{(1-4)}alquilo)C(O)N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $N(C_{(1-4)}alquilo)C(O)O$ $C_{(1-4)}alquilo$, $OC(O)N(C_{(1-4)}alquilo)_2$, $C(O)C_{(1-4)}alquilo$, C_1-C_4 -alquilo y C_1-C_4 -alcoxi;

R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}alquilo$, y CN;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y piridilo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$, $n-C_3H_7$, $i-C_4H_9$, $n-C_4H_9$, $sec-C_4H_9$, y $ter-C_4H_9$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$, $n-C_3H_7$, $i-C_4H_9$, $n-C_4H_9$, $sec-C_4H_9$, $ter-C_4H_9$, y $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$;

R^3 , y R^6 , se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C_1-C_4 -alquilo y C_1-C_4 -alcoxi;

R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}alquilo$, y CN;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención

A es fenilo;

R^1 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o $CH_2CH(CH_3)_2$;

R^2 es H

5 R^3 , y R^6 , se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C_1 - C_4 -alquilo y C_1 - C_4 -alcoxi;

R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}$ alquilo, y CN;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención

10 A es fenilo;

R^1 es $CH_2CH(CH_3)_2$;

R^2 es H

R^3 es CF_3 , o F;

R^4 es H, F, o CF_3 ;

15 R^5 es H o F;

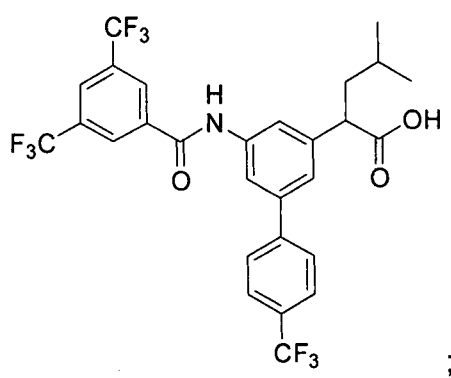
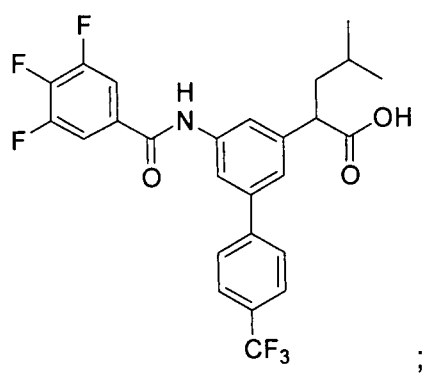
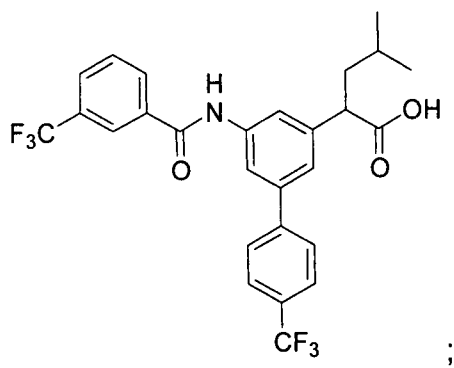
R^6 es CF_3 ;

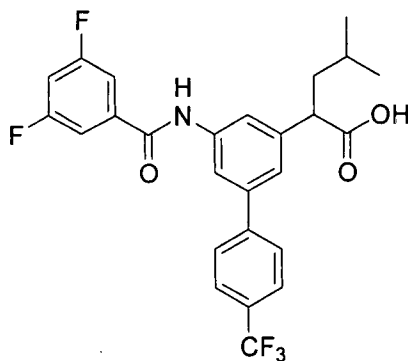
R^7 y R^8 son H;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Otra modalidad de la invención comprende un compuesto seleccionado del

20 grupo que consiste de:





y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto como se describe en
 5 los ejemplos anteriores o Fórmula I para que se utilice como un medicamento.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo
 con los ejemplos anteriores o Fórmula I para la preparación de un medicamento
 para la modulación de la γ -secretasa.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo
 10 con los ejemplos anteriores o Fórmula I para la preparación de un medicamento
 para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de
 producción de A β 42.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con
 los ejemplos anteriores o Fórmula I para la preparación de un medicamento para
 15 el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método de tratamiento de
 mamíferos para la modulación de γ -secretasa, donde dicho método comprende
 la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o
 Fórmula I a un mamífero.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método de tratamiento en una enfermedad en mamíferos asociada con un nivel elevado de producción de A β 42, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o Fórmula I a un mamífero.

- 5 Una persona con experiencia en la técnica reconoce que los compuestos de la Fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. La presente invención tiene por objeto incluir dentro de su campo formas de enantiómeros sencillos de los compuestos, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en donde está presente un exceso enantiomérico.
- 10 Algunos de los compuestos de las invenciones y/o sales o ésteres de éstos existen en diferentes formas estereoisoméricas. Todas estas formas son el objeto de la invención.

A continuación se describen sales ilustrativas de los compuestos de acuerdo con la invención y que aquí se incluyen. La lista de las diferentes sales declaradas a

- 15 continuación no debe considerarse como completa ni limitante.

De acuerdo con la invención, los compuestos que contienen uno o más grupos ácidos se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sus sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales amónicas. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales sódicas, sales de potasio,

20 sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminos orgánicos como por ejemplo,; etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia regulatoria como la EMEA (Europa) y/o la FDA (Estados Unidos) y/o cualquier otra agencia regulatoria sobre el uso en animales y preferentemente en seres humanos.

De acuerdo con la invención, las sales respectivas del compuesto se pueden
5 obtener mediante métodos habituales conocidos por aquellos con experiencia en la industria, por ejemplo mediante el contacto de éstos con una base orgánica o inorgánica en un solvente o dispersante, o mediante el intercambio de cationes con otras sales.

Además, la invención incluye todas las sales de los compuestos de acuerdo
10 con la invención que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente aptas para utilizarse en productos farmacéuticos pero que pueden utilizarse por ejemplo, como intermediarias para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o que pueden ser aptas para el estudio de la actividad de modulación de la γ -secretasa de un
15 compuesto de acuerdo con la invención en cualquier forma apta tal como cualquier ensayo *in vitro*.

Se considera que la invención incluye profármacos, *es decir*, derivados de un medicamento de acción que posee capacidades superiores de suministro y valor terapéutico comparado con el medicamento de acción. Los profármacos
20 se transforman en medicamento activos mediante procesos enzimáticos o químicos *in vivo*.

Además, la presente invención incluye todos los compuestos de solvatos de los compuestos de acuerdo con la invención.

Además, la presente invención incluye derivados/profármacos (que incluyen las sales de ella) de los compuestos de acuerdo con la invención que contiene grupos fisiológicamente tolerables y escindibles y que se metabolizan en animales, preferentemente en mamíferos, con la máxima preferencia en seres humanos en un compuesto de acuerdo con la invención.

Además, la presente invención incluye los metabolitos de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término “metabolitos” se refiere a todas las moléculas derivadas de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la invención en una célula u organismo, preferentemente mamífero.

Preferentemente, el término “metabolitos” se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que se encuentra presente en tales células u organismos bajo condiciones fisiológicas.

La estructura de los metabolitos de los compuestos de acuerdo con la invención es obvia para cualquier persona experimentada en la industria, al utilizar varios métodos adecuados.

La invención también está relacionada con los compuestos de la invención para su uso como medicamentos. Los compuestos son como se definen anteriormente; además, con respecto a los medicamentos las modalidades como se describen a continuación con respecto al uso de la invención, por ejemplo, en la formulación, aplicación y combinación, además se aplica a este aspecto de la invención.

En particular los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los detalles relacionados con dicho uso se revelan mejor a continuación.

Los compuestos pueden ser utilizados para la modulación de la actividad de la γ -secretasa.

Como se utiliza en la presente, el término “modulación de la actividad de la γ -secretasa” se refiere a un efecto en el procesamiento de la APP por medio del complejo γ -secretasa. Preferentemente se refiere a un efecto en donde la velocidad de procesamiento de la APP permanece prácticamente sin la aplicación de dichos compuestos pero en donde las cantidades relativas de los productos procesados están cambiadas, con mayor preferencia de tal manera que la cantidad de péptido A β 42 producido está reducida. Por ejemplo, se puede producir una especie Abeta diferente (por ejemplo,; Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia aminoácida más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo,; se cambia la relación de Abeta-40 con Abeta-42, preferentemente incrementa).

La actividad de la gamma secretasa por ejemplo se puede medir mediante la determinación el procesamiento de la APP, por ejemplo mediante la determinación de los niveles de las especies de péptidos Abeta producidos, los niveles en mayor medida de Abeta-42 (ver la sección Ejemplos más abajo).

Se ha mostrado anteriormente que el complejo γ -secretasa también está involucrado en el procesamiento de la proteína Notch. La proteína Notch es una proteína de señalización que tiene un papel crucial en los procesos de desarrollo (por ejemplo,; revisado en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129).

Con respecto al uso de dichos compuestos para la modulación de la actividad de la γ -secretasa en la terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la γ -secretasa para evitar posibles efectos colaterales no deseados.

- 5 Por lo tanto, se prefieren los compuestos que no muestran efectos en la actividad de procesamiento de Notch en el complejo de γ -secretasa.

Dentro del significado de la invención, “el efecto de la actividad de procesamiento de Notch” incluye una inhibición o una activación de la actividad de procesamiento de Notch mediante un factor.

- 10 Un factor se define como que no posee un efecto en el procesamiento de actividad de Notch, si dicho factor es menor a 20, preferentemente menor a 10, con mayor preferencia menor a 5, con la máxima preferencia menor a 2 en el respectivo ensayo como lo describe Shimizu y otros (2000) Mol. Cell. Biol, 20: 6913 a una concentración de 30 μ M.

- 15 Tal modulación de la γ -secretasa se puede llevar a cabo por ejemplo en animales como los mamíferos. Los mamíferos ilustrativos son los ratones, ratas, conejillo de indias, monos, perros y gatos. La modulación también puede ser llevada a cabo en humanos. En una modalidad particular de la invención, dicha modulación se realiza in vitro o en cultivo de células. Como es sabido por aquellos experimentados en la
- 20 industria, están disponibles varios ensayos in vitro y de cultivo de células.

Algunos ensayos ilustrativos útiles para medir la producción de fragmentos de APP de C-terminal en las líneas de células o animales transgénicos en el

análisis de la membrana de Western incluyen pero sin limitarse a aquellos descritos en Yan y otros, 1999, Nature 402, 533-537.

Un ejemplo de un ensayo in vitro de la γ -secretasa se describe en la patente WO-03/008635. En este ensayo un sustrato adecuado de péptido se pone en contacto
5 con una preparación γ -secretasa y se mide la capacidad de clivaje del sustrato.

Se pueden determinar las concentraciones de los diversos productos del clivaje de la γ -secretasa (los péptidos $A\beta$) con diversos métodos conocidos por aquellos experimentados en la industria. Algunos ejemplos de tales métodos incluye la determinación de los péptidos mediante la espectrometría de masa o la
10 detección de anticuerpos.

Algunos ensayos ilustrativos útiles para caracterización del perfil de los péptidos $A\beta$ solubles en medios de células de cultivos y fluidos biológicos incluyen pero sin limitarse a aquellos descritos por Wang y otros., 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894-31902. En este ensayo se utiliza una combinación de inmunoprecipitación de
15 péptidos Abeta con anticuerpos y detección específicos y cuantificación de las especies de péptidos con una espectrometría de masa láser de desorción/ionización asistida por matriz de tiempo de vuelo.

Algunos ensayos ilustrativos útiles para medir la producción de péptidos Abeta-40 y Abeta-42 mediante ELISA incluyen pero sin limitarse a aquellos descritos en
20 Vassar y otros, 1999, Science 286, 735-741. Se revela más información por ejemplo, en N. Ida y otros. (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908, y M. Jensen y otros. (2000) Mol. Med. 6, 291. Se encuentran disponibles anticuerpos de, por ejemplo

The Genetics Company, Inc., Suiza. También se encuentran disponibles estuches con base de anticuerpos en Innogenetics, Bélgica.

Algunas células que se pueden emplear en tales ensayos incluyen células que expresan de manera endógena el complejo γ -secretasa y células transfectadas que expresan de manera temporal o estable algunos o todos los interactores del complejo γ -secretasa. Muchas líneas de células disponibles para tales ensayos son conocidas por aquellos expertos en la materia. Son particularmente adecuadas las células y líneas de células de origen neuronal o glial. Además, también se pueden utilizar células y tejidos del cerebro así como homogenados y preparaciones de membrana de ellos (Xia y otros., 1998, Biochemistry 37, 16465-16471).

Tales ensayos pueden ser llevados a cabo por ejemplo para estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en diferentes condiciones y configuraciones experimentales.

Además, tales ensayos pueden ser llevados a cabo como parte de estudios funcionales sobre el complejo γ -secretasa.

Por ejemplo, uno más interactores (ya sea en su forma silvestre o que lleve ciertas mutaciones y/o modificaciones) del complejo γ -secretasa de un animal, preferentemente un mamífero, con mayor preferencia un ser humano, puede estar expresado en ciertas líneas de células y se puede estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las formas mutadas de los interactores pueden ser formas mutadas que han sido descritas en ciertos animales, preferentemente mamíferos, con mayor

preferencia seres humanos o formas mutadas que no han sido descritas anteriormente en dicho animales.

Las modificaciones de los interactores del complejo γ -secretasa incluyen cualquier modificación fisiológica de dichos interactores y otras modificaciones que han sido

5 descritas como modificaciones de proteínas en un sistema biológico.

Algunos ejemplos de tales modificaciones incluyen pero sin limitarse a glicosilación, fosforilación, prenilación, miristilación y farnesilación.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para la modulación la actividad de la γ -secretasa.

10 La actividad de la γ -secretasa se puede modular de diferentes maneras, es decir, que tenga como resultado diferentes perfiles de distintos péptidos $A\beta$.

Más adelante se revelan en detalle las respectivas dosificaciones, vías de administración, formulaciones, etc.

La invención también está relacionada con el uso de compuestos de la Fórmula I

15 para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de $A\beta_{42}$. La enfermedad con niveles elevados de producción de péptidos Abeta y deposiciones en el cerebro por lo general es la enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, demencia pugilística o síndrome de Down, preferentemente AD.

20 Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" tiene por objeto referirse a todos los procesos en donde puede haber una ralentización, interrupción arresto o cese de la progresión de la enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación completa de los síntomas.

Como se utiliza en la presente, el término “producción elevada de los niveles de A β 42” se refiere a una enfermedad donde la velocidad de la producción de péptidos A β 42 incrementa debido a un incremento general en el procesamiento de APP o preferentemente se refiere a una enfermedad en donde la producción de péptidos A β 42 incrementa debido a una modificación del perfil de procesamiento de APP en comparación con perfil silvestre de APP y la situación no patológica.

Como se resume anteriormente, tal nivel elevado de A β 42 es un distintivo de los pacientes que desarrollan o sufren la enfermedad de Alzheimer.

Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención se encuentra en su penetración CNS mejorada.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I en una mezcla con un portador inerte.

Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de la Fórmula I se pueden formular en composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I en una mezcla con un portador inerte, donde dicho portador inerte es el portador farmacéutico.

El término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el cual se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles como agua y aceites, que incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, que incluyen pero sin limitarse a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral, el portador preferido es agua. Cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa los

portadores preferidos son la dextrosa salina y acuosa. Para las soluciones inyectables se utiliza preferentemente como portador líquido soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, 5 harina, creta, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerina, talco, cloruro sódico, leche descremada deshidratada, glicerina, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Si se desea, la composición también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o agentes emulsionantes de pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, emulsiones, 10 tabletas, píldoras, cápsula, polvos formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales como triglicéridos. Las formulaciones orales pueden incluir portadores estándar como niveles farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sodio sacarina, celulosa, 15 carbonato magnésico, etc. Los ejemplos de portadores farmacéuticos apropiados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. Tales composiciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad apropiada del portador para proporcionar la administración adecuada para el 20 paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

De acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, los compuestos opcionalmente en conjunto con otros compuestos farmacéuticamente activos son adecuados para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de

Alzheimer o los síntomas de ella. Tales compuestos adicionales incluyen medicamentos de mejora de la cognición como inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, Donepezil, Tacrine, Galantamine, Rivastigmin), NMDA antagonista (por ejemplo, Memantine) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, Ariflo) o cualquier
5 otro medicamento que aquellos con experiencia en la industria saben que son adecuados para tratar la enfermedad de Alzheimer. Tales compuestos también incluyen medicamentos para bajar el colesterol como estatinas (por ejemplo, simvastatina). Estos compuestos pueden administrarse a animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente seres humanos, como
10 farmacéuticos por sí solos o en mezclas unos con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas.

También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes, y similares. Todos los portadores se pueden mezclar según sea necesario con
15 desintegrantes, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y similares utilizando técnicas convencionales conocidas en la materia.

Esta invención proporciona también un método para tratar a un sujeto con una enfermedad aliviada por la modulación de la actividad de la γ -secretasa, que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la
20 composición farmacéutica para el sujeto

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" incluye, sin limitarse a, cualquier animal o animal modificado artificialmente que posea un trastorno

aliviado por la modulación de la actividad de la γ -secretasa. En una modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, una “dosis terapéuticamente eficaz” de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para detener, revertir o reducir el avance de un trastorno. Una “dosis profilácticamente eficaz” de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno, es decir, eliminar, mejorar o demorar el inicio del trastorno. En la materia se conocen los métodos para determinar las dosis terapéutica y profilácticamente eficaces para la composición farmacéutica de la invención. Por ejemplo, la dosis eficaz para administrar la composición farmacéutica a un ser humano se puede determinar matemáticamente a partir de los resultados de estudios practicados en animales.

Se conocen diferentes sistemas de suministro y se pueden utilizar para administrar un compuesto de la invención para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para la modulación de la actividad de la γ -secretasa, por ejemplo, la encapsulación de liposomas, micropartículas y microcápsulas:

Si no se suministra directamente al sistema nervioso central, preferentemente el cerebro, conviene seleccionar y/o modificar métodos de administración de tal manera que permitan que el compuesto farmacéutico cruce la barrera sangre-cerebro.

Los métodos de penetración incluyen, pero sin limitarse a, vías intradermales, intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, subcutáneas, intranasales, epidurales y orales.

Los compuestos se pueden administrar por una vía práctica como por ejemplo mediante infusión, inyección en bolo, absorción a través del revestimiento epitelial o mucocutáneo y se pueden administrar junto a otros agentes biológicamente activos.

La administración puede ser sistémica o local. Además, es preferible penetrar las

5 composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central mediante cualquier vía apropiada, que incluye la inyección intraventricular e intratecal; se puede facilitar la inyección intraventricular mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, como un reservorio Ommaya. También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el
10 uso de un inhalador o nebulizador y una formulación con un agente aerosolizado.

Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de la Fórmula I se pueden suministrar mediante una vesícula, en particular un liposoma (Langer (1990) Science 249, 1527).

Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de la Fórmula I
15 se pueden administrar mediante un sistema de liberación controlada. En una modalidad se puede utilizar una bomba (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201; Buchwald y otros. (1980) Surgery 88, 507; Saudek y otros. (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574). En otra modalidad, se pueden utilizar materiales poliméricos (Ranger y Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23,
20 61; Levy y otros. (1985) Science 228, 190; During y otros. (1989) Ann. Neurol. 25, 351; Howard y otros. (1989) J. Neurosurg. 71, 858). Incluso en otra modalidad se puede colocar un sistema de liberación controlada en proximidad con el objetivo terapéutico, es decir, el cerebro, y por lo tanto sólo necesitará una fracción de la

dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, 1984, In: Medical Applications of Controlled Release, más arriba, Vol. 2, 115). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en el estudio de Langer (1990, Science 249, 1527).

Para seleccionar una vía de administración adecuada, aquel con experiencia en la industria debe considerar vías de administración seleccionadas para otros medicamentos conocidos anti Alzheimer.

Por ejemplo, Aricept/Donepezil y Cognex/Tacrine (todos inhibidores acetilcolinesterasa) se consumen por vía oral, Axura/Memantine (un antagonista receptor NMDA) se lanzó en tabletas y como líquido como una solución intravenosa.

Además, aquel con experiencia en la industria debe tener en cuenta los datos disponibles con respecto a las vías de administración de los miembros de la familia NSAID en los estudios clínicos y otros estudios que investigan sus efectos en la enfermedad de Alzheimer.

Para seleccionar la dosis adecuada, aquel con experiencia en la industria debe elegir una dosificación que haya demostrado ser no tóxica en los estudios preclínicos y clínicos y que está en conformidad con los valores previamente establecidos o que se desvíen de éstos.

La dosis precisa a emplear en la formulación también depende de la vía de administración, y la seriedad de la enfermedad o trastorno, y se debe decidir de acuerdo al juicio de los médicos y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, la dosificación adecuada para la administración intravenosa varía en general entre aproximadamente 20-500 microgramos del compuesto activos por

kilogramo del peso corporal. La dosificación adecuada para la administración intranasal varía en general entre aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal a 1 mg/kg del peso corporal. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de curvas dosis-respuesta en sistemas de pruebas modelo in vitro o animal.

- 5 Un modelo animal ilustrativo es la cepa de ratón “Tg2576” que contiene una forma APP695 con la doble mutación KM670/671NL. Para más referencia ver por ejemplo patente de los Estados Unidos núm. 5877399 y Hsiao y otros. (1996) Science 274, 99 y también Kawarabayahsi T (2001) J. Neurosci. 21, 372; Frautschy y otros. (1998) Am. J. Pathol. 152, 307; Irizarry y otros. (1997) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 10 56, 965; Lehman y otros. (2003) Neurobiol. Aging 24, 645.

Se encuentran disponibles datos sustanciales de diferentes estudios para aquellos con experiencia en la industria, instructivos para elegir la dosificación adecuada para el régimen terapéutico seleccionado.

- Se han publicado numerosos estudios en donde se describen los efectos de las 15 moléculas en la actividad de la γ -secretasa. Se encuentran estudios ilustrativos en Lim y otros. (2001) Neurobiol. Aging 22, 983; Lim y otros. (2000) J Neurosci. 20, 5709; Weggen y otros, (2001) Nature 414, 212; Eriksen y otros. (2003) J Clin Invest. 112, 440; Yan y otros, (2003) J Neurosci. 23, 7504.

20 **DEFINICIONES:**

El término “alquenilo” ya sea que se utilice solo o como parte de un grupo sustituyente, por ejemplo, “C₁₋₄alquenilo(arilo),” se refiere a un radical

hidrocarburo monovalente parcialmente insaturado ramificado de cadena recta que posee al menos un enlace doble de carbono-carbono, ya sea que el enlace doble sea derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes de una molécula alquilo matriz y el radical deriva de la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple. Los átomos están orientados en el doble enlace en la conformación del *cis* (Z) o *trans* (E). Los radicales alquenilos típicos incluyen, pero sin limitarse a, etenilo, propenilo, alilo (2-propenilo), butenilo y similares. Los ejemplos incluyen grupos C₂₋₈alquenilo o C₂₋₄alquenilo.

El término “C_{a-b}” (en donde *a* y *b* se refieren enteramente a un número designado de átomos de carbono) se refiere un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en donde el alquilo aparece como la raíz prefija que contiene átomos de carbono de *a* a *b* inclusive. Por ejemplo, C₁₋₄ denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

El término “alquilo” se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique de otra forma, e incluye, pero sin limitarse a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

El término “heteroarilo” se refiere a sistemas de anillo aromático monocíclicos con 5 a 7 miembros o bicíclicos con 8 a 10 miembros, cualquier anillo que puede consistir de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S donde los

átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

- 5 El término “heterociclilo” se refiere a un radical de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado derivado por la remoción de un átomo hidrógeno de un átomo de carbono simple o un átomo de anillo de nitrógeno. Los radicales heterociclicos típicos incluyen 2*H*-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinil (también llamado 4,5-dihidro-1*H*-imidazolilo),
10 imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditiano, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinil y similares.

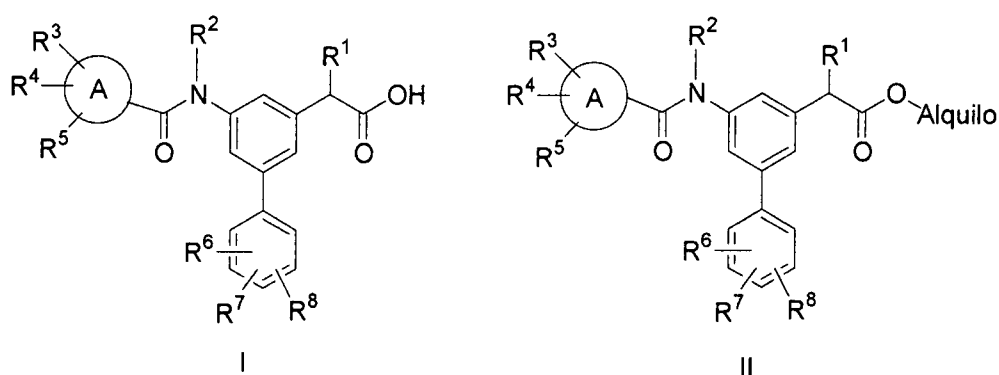
Descripción de la síntesis general

15

La siguiente descripción general es con motivos ilustrativos únicamente y no significa el límite de la invención.

- Los compuestos de la Fórmula I donde A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se definen como en la Fórmula I, se pueden obtener mediante la hidrólisis de ésteres II bajo
20 condiciones ácidas o básicas que incluyen la reacción con NaOH, a temperatura ambiente durante varias horas, en una mezcla solvente adecuada como agua, tetrahidrofurano (THF), y metanol o etanol. Con propósitos ilustrativos, los ésteres II

se muestran como ésteres alquilo, pero aquellos con experiencia en la materia reconocen que la hidrólisis funciona para otros grupos protectores de ácidos



5

Los compuestos de la Fórmula II se pueden obtener mediante la reacción de acoplamiento de las benzamidas (opcionalmente sustituidas con R^2) con compuestos IIIa o IIIb bajo condiciones de Buchwald; en presencia de 2-(di-*t*-butilfosfino)1,1'-binaftilo y sodio-*t*-butóxido y una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a una temperatura elevada (80-160 °C). El intermedio resultante es opcionalmente un alquilado que utiliza un halogenuro de alquilo para instalar R^2 en la funcionalidad del nitrógeno.

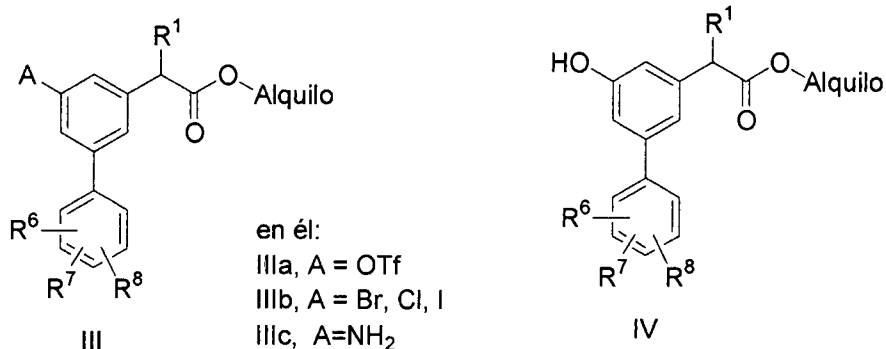
Alternativamente, los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar a partir de la acilación de los compuestos IIIc con cloruros de benzoílo bajo condiciones estándar, por ejemplo, en cloruro de metileno con una solución trietilamina o mediante el acoplamiento con ácidos benzoicos utilizando DDC, o EDC en solución DMF.

Los compuestos se pueden obtener a partir de la reacción de fenoles IV con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una base como piridina

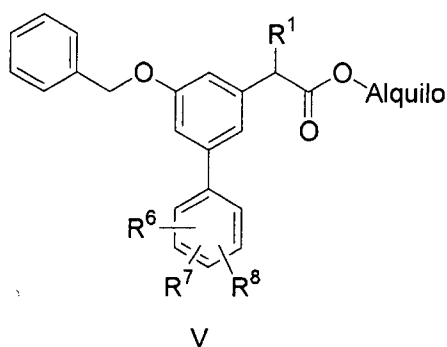
o trietilamina a 0 °C. Los IIIb se pueden obtener a partir de las reacciones de fenoles IV con HCl concentrado, o HBr, o HI a temperaturas elevadas (varían desde 25 a 120 °C). Alternativamente, los compuestos IIIb se pueden obtener bajo condiciones suaves por medio del tratamiento de los triflatos correspondientes IIIa con pinacolborano en dioxano en presencia de trietilamina catalizada con PdCl₂ para dar ésteres pinacol boronados que luego se tratan con cobre (II) haluros en metanol- agua, procedimiento descrito por Nesmejanow y otros (Chem Ber. **1960**, 2729). Los antes mencionados ésteres pinacolboronados también pueden ser reactivos con NaI en THF acuosos en presencia de cloraminas-T para dar yoduros arilos descritos por J. W. Huffman y otros (Synthesis, **2005**, 547).

Los compuestos de la Fórmula IIIc se pueden obtener a partir de compuestos IIIa o IIIb mediante la reacción de benzofenona imina en un disolvente aprótico como DMF, tolueno o THF en presencia de una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y trifenilfosfina y seguido por la hidrólisis básica acuosa de los intermediarios imina.

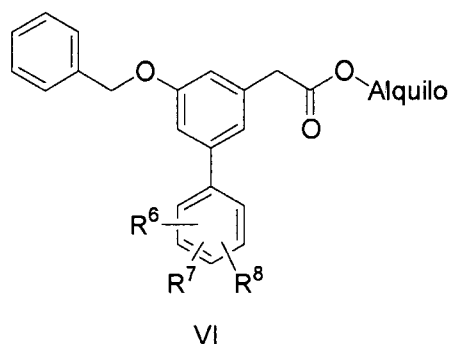
Alternativamente, los compuestos II se pueden obtener de compuestos IIIc mediante la aminación reductora con carboxialdehídos arilos, heteroarilcarboxialdehídos, o heteroarilquetonas con borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro. Los productos de aminas secundarias se pueden alquilar de manera subsiguiente con halogenuro de alquilo o reducir de manera aminada con alquiloaldehídos para instalar el grupo R² en la funcionalidad amina en compuestos IIa.



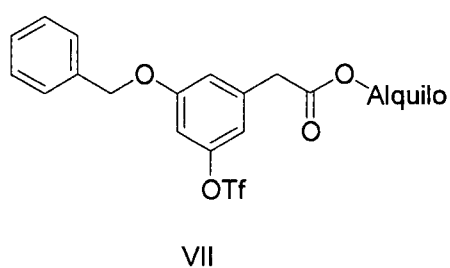
- Los compuestos IV se pueden preparar mediante la desbencilación de compuestos V por la hidrogenación en alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH en presencia de Pd-
 5 C. La desbencilación también se puede lograr con otros métodos tales como BBr₃ in DCM, NaCN en DMSO/ 120-200 °C o LiCl en DMF/ 120-200 °C.



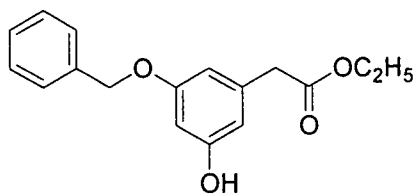
- 10 Los compuestos V se pueden preparar a partir de la alquilación de los compuestos VI con haluros alquilo o alquenilo. Tratamiento de los compuestos VI en THF u otro disolvente aprótico con una base, por ejemplo; litio bis(trimetilsilil) amida, sodio bis(trimetilsilil) amida, o diisopropilamida de litio a –
 78 °C, seguido por la adición de un electrófilo, por ejemplo; un haluro alquilo o
 15 alquenilo, compuestos V alquilados obtenidos.



Alternativamente, los compuestos VI se pueden preparar a partir de los compuestos VII mediante una reacción de acoplamiento con ácidos arilborónicos
 5 bajo las condiciones de Suzuki de carbonato sódico acuoso en DME en presencia de Pd(PPh₃)₄. Alternativamente, los triflatos se pueden convertir para boronar los ésteres bajo condiciones descritas anteriormente y luego se pueden asociar con bromuros de arilo o cloruros de arilo para dar compuestos VI.

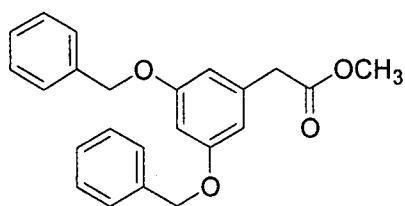


Los compuestos de triflatos intermedios VII se pueden preparar a partir de compuestos VIII con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una piridina equivalente a 0 °C.

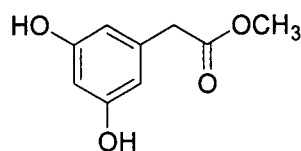


VIII

EL compuesto intermedio VIII se puede preparar a partir de la mono-desbencilación del compuesto IX. La mono-desbencilación selectiva del compuesto IX se puede lograr mediante la hidrogenólisis del compuesto IX en etanol o metanol con una adición de equivalentes de 1,1 de base, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en presencia de un catalizador Pd-C en un agitador Parr. Se deja proceder la reacción hasta que se consume un hidrógeno equivalente.



IX

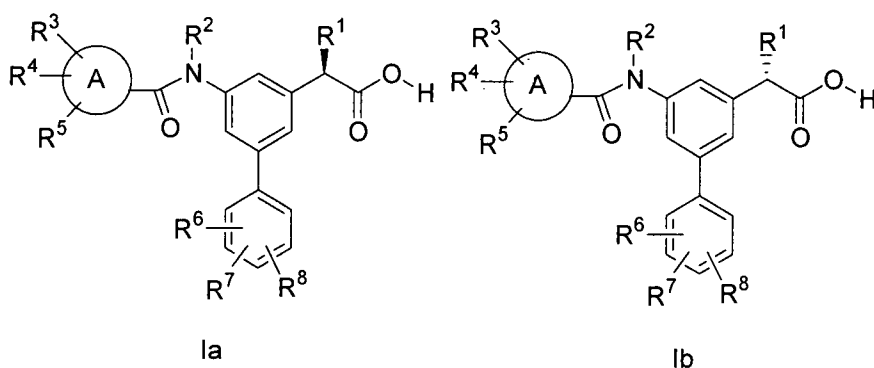


X

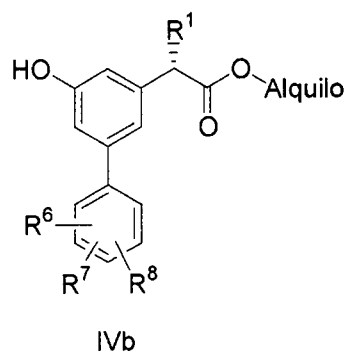
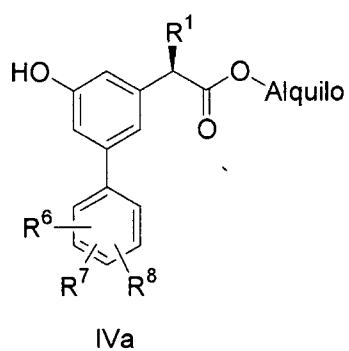
El IX intermedio se puede preparar fácilmente a partir de la reacción de ácido acético éster metílico 3,5-dihidroxifenil, compuesto X, (disponible a nivel comercial) con bromuro de bencilo y carbonato potásico en DMF a temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula I poseen un centro quiral α respecto del grupo carboxílico, y pueden existir como uno o dos enantiómeros (o una mezcla de ellos, en donde el exceso enantiomérico puede o no estar presente). Se muestran los

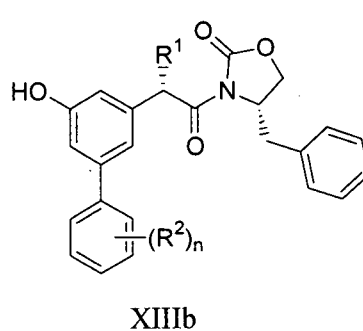
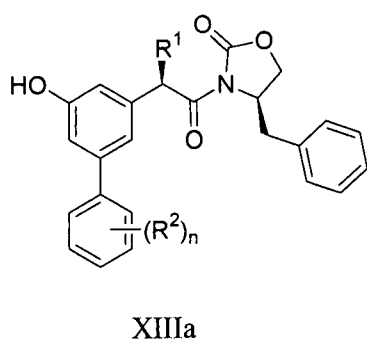
enantiómeros la (R enantiómero) y lb (S enantiómero). Los enantiómeros puros la y lb se pueden obtener mediante la separación quiral utilizando columnas quirales. Los enantiómeros la y lb también se pueden separar mediante resoluciones a través de sales amino que forman quirales mediante las recristalizaciones fraccionales. Los enantiómeros la y lb también se pueden obtener mediante la resolución quinética del racemato de los ésteres correspondientes utilizando enzimas lipasa, por ejemplo, Amano lipasa Ak, Amano lipasa PS, Amano lipasaA, Amano lipasa M, Amano lipasa F-15 Amano lipasa G (de Biocatalytics Inc) en disolventes acuosos orgánicos, por ejemplo, DMF, DMSO, t-butilo-etil éter acuosos o soluciones acuosas tritón X-100.



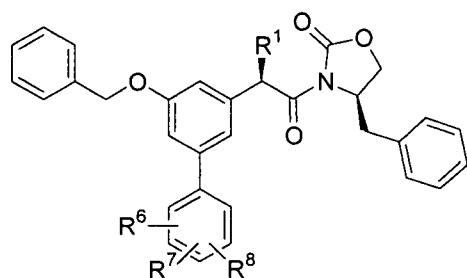
Alternativamente, los compuesto de la Fórmula la y lb se pueden preparar a partir de la síntesis quiral. Los compuestos de la Fórmula la o lb se pueden obtener a partir de compuestos fenólicos quirales IVa y IVb como se describe a continuación.



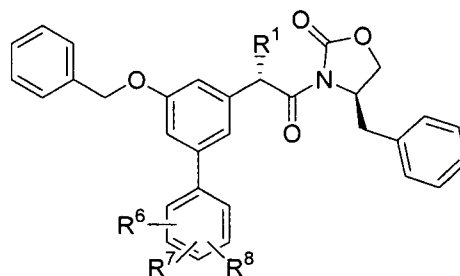
Los compuestos quirales IVa y IVb se pueden obtener a partir de la remoción de los grupos auxiliares quirales y seguidos de la esterificación a partir de
5 compuestos XIIIa y XIIIb respectivamente con hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en THF acuoso.



10 Los compuestos XIIIa y XIIIb se pueden preparar a partir de la desbencilación de los compuestos XIVa y XIVb respectivamente mediante la hidrogenación en un alcohol disolvente, por ejemplo,; MeOH o EtOH, en presencia de Pd-C.

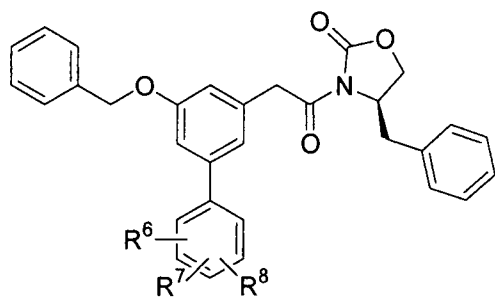


XIVa

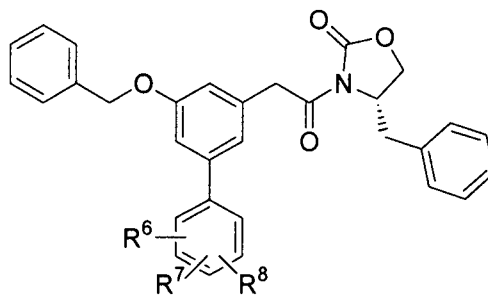


XIVb

Los compuestos XIVa y XIVb se pueden prepara a partir de la alquilación de los compuestos XVa y XVb respectivamente con un bromuro de alquilo adecuado, que incluye bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo para introducir el grupo R¹ en el átomo de carbono α al grupo caroxílico. El tratamiento de los compuestos XVa y XVb en THF u otros disolvente aprótico con bases, por ejemplo,; litio bis(trimetilsilil) amida, sodio bis(trimetilsilil) amida, o litio diisopropilamida a -78 °C, seguido de la adición de electrófilos, bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo darán compuestos alquilados XIVa y XIVb respectivamente.



XVa



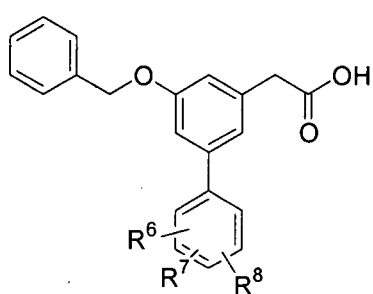
XVb

Los compuestos XVa y XVb se pueden preparar a partir de intermedios XVI mediante el acoplamiento con R-isómero de 4-benzil-oxazolidina-ona XVIIa o S-

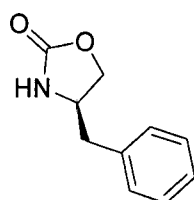
isómero de 4-benzil -oxazolidin-ona XVIIb mediante los procedimientos de Evans.

Los intermedios XVI se pueden reaccionar con cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de isopropilo en THF en presencia de una base, por ejemplo; trietilamina o N-metilmorfolina, para generar la mezcla anhídrido o cloruro de ácido que luego reaccionan con la sal de litio de XVIIa o XVIIb en THF.

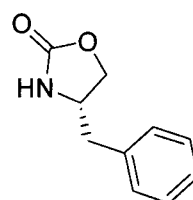
Alternativamente, otros grupos auxiliares quirales también se pueden utilizar para la síntesis quiral de los compuestos IVa y IVb, por ejemplo,; pseudoefedrina por medio de las condiciones de A. G. Myers (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361-9362). Por ejemplo, el tratamiento de cloruro de ácido carboxílico o anhídrido con (+) o (-) pseudoefedrina dará los compuestos XVIIIa y XVIIIb. Luego se tratan las amidas con una base fuerte, por ejemplo,; litio diisopropilo amida en presencia de cloruro de litio, seguido por la adición de una agente aquilosante para obtener los productos aquilosados correspondientes XIXa y XIXb.



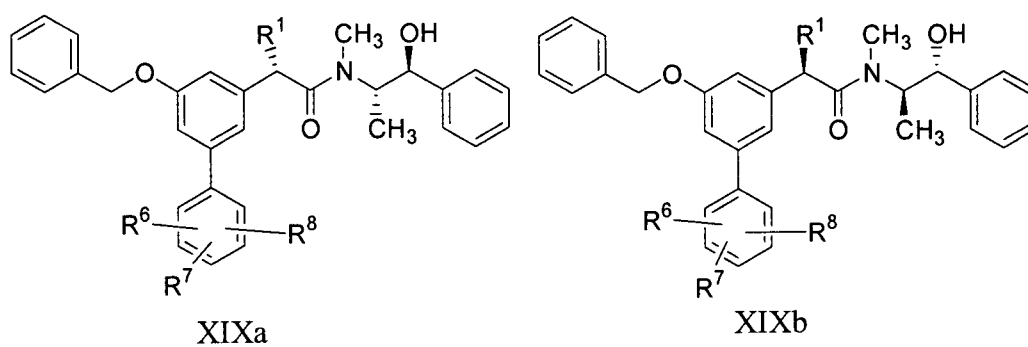
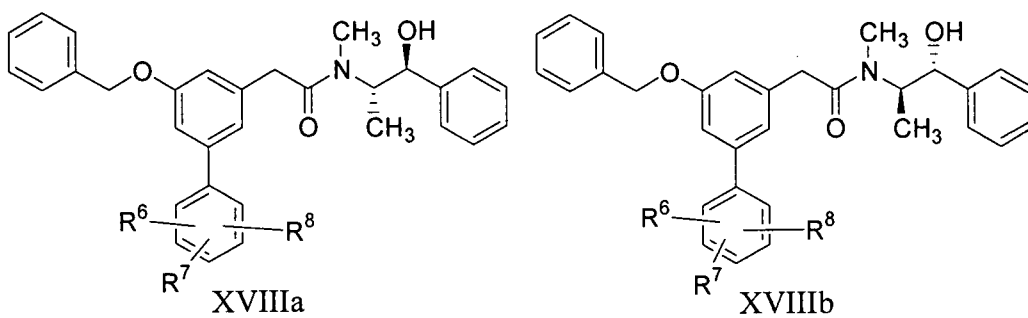
XVI



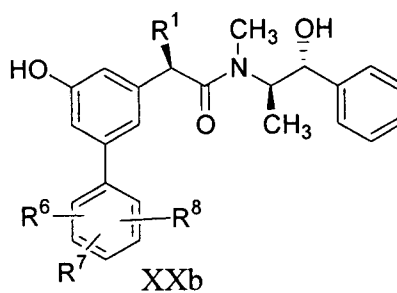
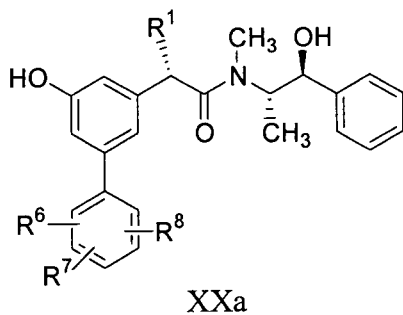
XVIIa



XVIIb

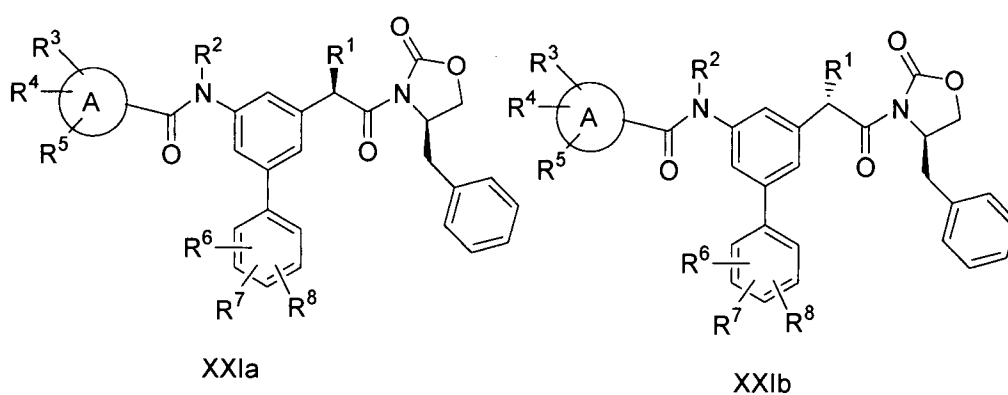


- 5 Los compuestos fenólicos quirales IVa y IVb también se pueden preparar a partir de los compuestos IXa y XIXb mediante la remoción de la pseudoefedrina quiral auxiliar en una solución acuosa de ácido sulfúrico y seguido por el tratamiento de BBr₃/DCM para quitar el grupo protector bencilo.



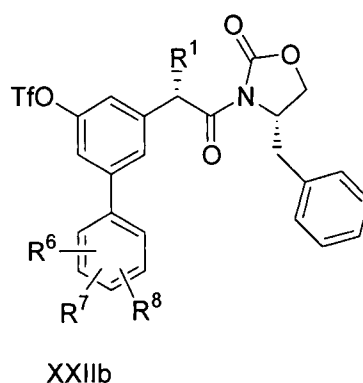
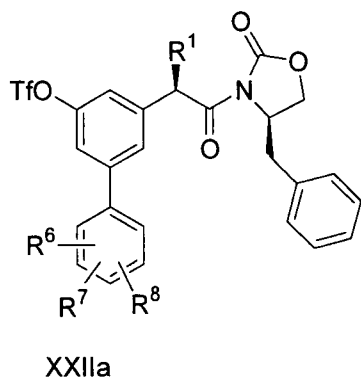
Además, los compuestos fenólicos quirales XIIIa, XIIIb, XXa y XXb pueden servir como intermediarios quirales para la preparación de compuestos quirales de la Fórmula Ia y Ib. Los grupos auxiliares quirales se quitan en la etapa final de la síntesis bajo las condiciones descritas anteriormente.

5

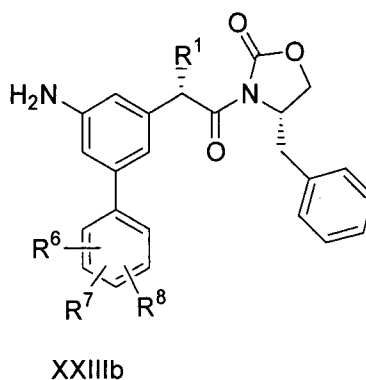
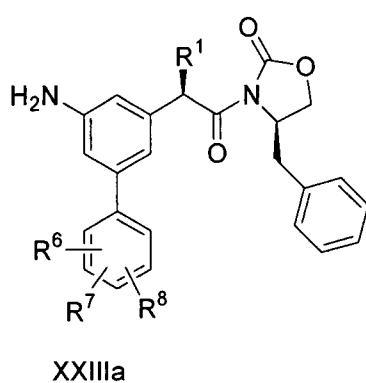


Los compuestos XXIa y XXIb se pueden preparar a partir de los compuestos fenólicos quirales XIIIa y XIIIb bajo condiciones similares a las mencionadas anteriormente. Por ejemplo, los compuestos triflato XXIa y XXIb, preparados a partir de los compuestos fenólicos XIIIa y XIIIb mediante la reacción con anhídrido trifluorometilsulfonil en una solución de cloruro de piridina-metileno, pueden dar los compuestos de acoplamiento XXIa y XXIb bajo las condiciones de Buckwald o Hartwig como se describe anteriormente.

15



Como se menciona anteriormente. La acilación de los compuestos XXIIa y XXIIb con cloruro de benzohilo o ácidos benzoicos seguida por la remoción de los grupos auxiliares quirales con hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en THF acuoso puede dar los compuestos quirales de la Fórmula Ia y Ib



10 **Procedimientos sintéticos**

Todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a menos que se indique lo contrario. Se obtuvo un espectro NMR en un Bruker dpx400. LCMS se llevó a cabo en un Agilent 1100 utilizando una columna ZORBAXÒ SB-C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 micrón para el método A. El flujo de columna fue de

1 ml/min y los disolventes utilizados fueron agua y acetonitrilo (0,1 %TFA) con un volumen de inyección de 10 ul. Las longitudes de onda fueron de 254 y 210 nm. A continuación se describen los métodos:

Método	Régimen de flujo	Disolvente
A	1 ml/min	0-1,5-95 %MeCN 1,5-6 min 95 % 4,5-5 min 95 %-5 %MeCN

5

Abreviaturas

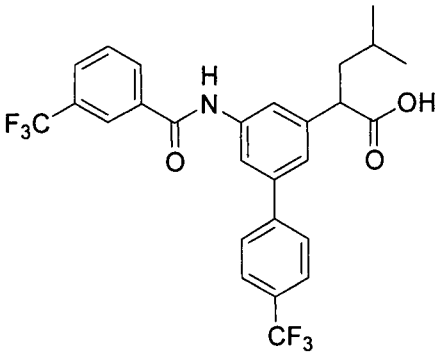
Ac	Acetilo
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
e.e.	Exceso enantiomérico
Eq	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramo
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
l	Litro
LCMS	Cromatografía Líquida – espectrometría de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
Me	metilo
min	Minuto
mol	Mol

54

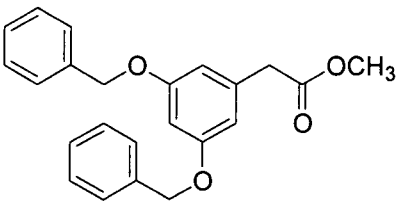
NMR	Resonancia magnética nuclear
q	Cuarteto
RT	Tiempo de retención
s	Singulete
sat	Saturado
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1
4-Metil-2-[4'-trifluorometilo-5-(3-trifluorometilo-benzoilamino)-bifenilo-3-il]-
ácido pentanoico

5



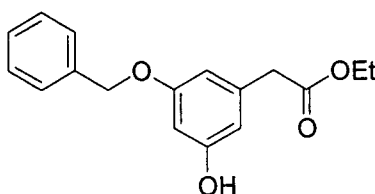
a) (3,5-Bis-benciloxi-fenilo)-ácido acético éster metílico



10

Se agitó mecánicamente una mezcla de (3,5-dihidroxi-fenilo)-ácido acético ester metílico (de Aldrich, 70 g, 0,385 mol), bromuro de bencilo (137 mL, 1,16 mol), carbonato potásico (160 g, 1,16 mol) y DMF (1,5 L) bajo N₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción resultante se vertió en una mezcla de 1,5 L de agua con hielo con un agitador. Se obtuvo el precipitado mediante la filtración y se lavó con heptano sucesivamente para quitar el bromuro de bencilo y dar los compuestos (123,7 g) como un sólido marrón que se secó al aire para la siguiente reacción. ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3,60 (s, 2H), 3,71(s,3H), 5,05 (s, 4H), 6,60 (s, 3H), 7,35-7,50 (m, 10H); Calculado para C₂₃H₂₂O₄ (M+H) 363,15, encontrado 363.

b) 3-Benciloxi;-5-hidroxi-fenilo)-ácido acético ester etílico



15

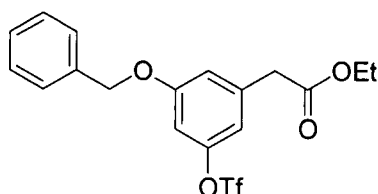
Se hidrogenó una solución de 3,5-Bis-benciloxi-fenilo)-ácido acético ester metílico (50 g, 1,38 mol) y NaOH (6,6 g, 1,65 mole) en 1 L of EtOH en presencia de 10 % of Pd-C en un agitador Parr hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y luego se quitaron el catalizador y el disolvente para dar un residuo de aceite. El producto crudo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (ISCO) utilizando EtOAC-

20

heptano como eluyentes (gradiente a partir de 10 % a 75 % de EtOAc) para dar 25 g de (65 % de rendimiento) el compuesto base. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,15-1,20 (t, 3H), 3,4-(s,2H), 4,05-4,1 (q, 2H), 4,9(s, 2H), 5,5(s, 1H), 6,4(s, 2H), 6,5(s, 1H), 7,20-7,35(m, 5H); Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (M+H) 287,3, encontrado 287.

5

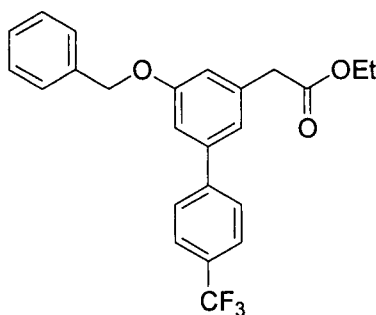
c) (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenilo)-ácido acético ester etílico



- 10 A una solución de 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenilo)-ácido acético ester etílico (74,4 g, 0,26 mol) en diclorometano (700 mL) se le agregó piridina (62,5 mL, 0,78 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se le agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (65,6 ml, 0,39 mol), durante 1,5 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C y se agitó durante 0,5 h
- 15 adicionales a 0 °C. Esta mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 1 N HCl (420 ml), y hielo húmedo (105 g) y se agitó durante 0,5 h. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución saturada acuosa de NaHCO_3 (2 x 100 ml), y salmuera (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y
- 20 se concentraron *al vacío* para recibir un líquido rojizo (108 g) que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación

Calculado para C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) 419,07, encontrado 419,1.

d) (5-Benciloxi-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-ácido acético ester etílico

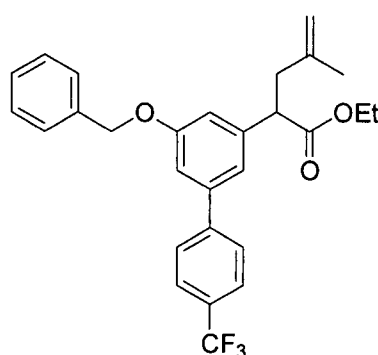


5

Se agitó mecánicamente una mezcla de (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-
fenilo)-ácido acético ester etílico (108 g, 0,26 mol), 4-(trifluorometilo)ácido
fenilborónico (55,6 g, 0,29 mol), 1,2-dimetoxietano (1,1 L) y Na₂CO₃ acuoso (2 M,
10 129 ml, 0,26 mol) mientras se purgó N₂a temperatura ambiente durante 10 min. A
este sistema se le agregó Pd(Ph₃)₄ (480 mg, 0,42 mmol) y se calentó con reflujo
(95 °C) durante 2,5 h. La mezcla roja-marrón se diluyó con EtOAc (0,5 L) y se lavó
con una solución NaHCO₃ (3 x 200 ml) saturada acuosa y salmuera (2 x 200 ml).
La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La mezcla cruda
15 se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO para obtener (5-
benciloxi-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-ácido acético ester etílico (107 g, 100 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,99 (s,
1H), 7,12 (s, 2H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C₂₄H₂₁F₃O₃
(M+H) 415,14, encontrado 415,2.

e) 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-4-metil-pent-4-enoico ácido éster etílico

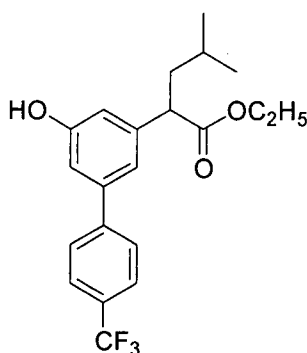


5

A una solución del compuesto **1d** (4,9 g, 11,8 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se le agregó $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1N en THF, 14,2 ml, 14,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C y luego se agregó 3-bromo-2-metilpropeno (1,25 ml, 12,4 mmol) gota a gota. La solución se calentó de manera lenta hasta los -35°C y se agitó a -35°C durante 0,5 h. La reacción se aplacó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía en columna para dar el compuesto **1e** (5,1 g, 92 %) como un aceite transparente;

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,19 - 1,29 (m, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,47 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,11 (m, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 5 H), 7,67 (s, 4 H); Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 469,19, encontrado 469.

f) 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-4-metil-ácido pentanoico ester etílico



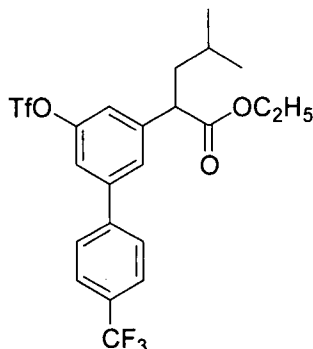
5

Se hidrogenó una mezcla del compuesto **1e** (5,1 g, 10,9 mmol), 10 % Pd/C (500 mg) en EtOH (50 ml) bajo H₂ (275,8 kPa (40 psi) en una agitador Parr durante 20h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto base (4,2 g, 100 %)

10 como un aceite transparente; ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,92 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,25 (m, 3 H), 1,49 – 1,61 (m, 1 H), 1,65 – 1,70 (m, 1 H), 1,95 – 2,05 (m, 1 H), 3,67 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 4,10 – 4,29 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,97 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,65 (s, 4 H); Calculado para C₂₁H₂₃F₃O₃ (M+H) 381,16, encontrado 381.

15

g) 4-Metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-ácido pentanoico ester etílico



A una solución del compuesto **1f**, 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-4-metil-ácido pentanoico ester etílico, 2,8 g, 7,36 mmol) y N-fenilo-bis-(trifluorometanosulfonimida) (3,16 g, 8,83 mmol) en THF (30 ml) bajo N₂ se le
 5 agregó Et₃N (2,05 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante toda la noche. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto base (3,7 g, 98 %) como un aceite espeso incoloro; ¹H NMR
 10 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 (dd, J=6,60, 1,47 Hz, 6 H), 1,22 - 1,28 (m, 3 H), 1,46 - 1,52 (m, 1 H), 1,69 (ddd, J=13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1 H), 1,98 - 2,06 (m, 1 H), 3,75 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 4,10 - 4,21 (m, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 4 H); Calculado para C₂₂H₂₂F₆O₅S (M+H) 513,11, encontrado 513.

15

h) 4-Metil-2-[4'-trifluorometilo-5-(3-trifluorometilo-benzoilamino)-bifenilo-3-il]-ácido pentanoico

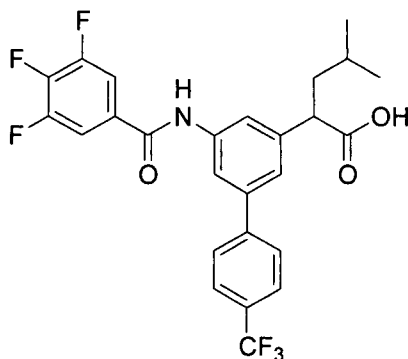
Se calentó una mezcla del compuesto **1g** (40 mg, 0,078 mmol), 3-trifluorometilo-benzamida (25 mg, 0,132 mmol), Pd(OAc)₂ (6,6 mg, 0,029 mmol), racémico-2-

(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (35 mg, 0,088 mmol), y NaOt-Bu (11,3 mg, 0,12 mmol) en tolueno (1,5 ml) a 85 °C para 17 h. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la solución se dividió entre EtOAc y H₂O. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar un éster intermedio.

Se agitó el éster intermedio obtenido anteriormente con una solución de 1 N LiOH acuosa y MeOH (de 1 a 1 v/v) a temperatura ambiente para dar el compuesto base; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,97 (dd, *J*=6,60, 2,20 Hz, 6 H), 1,56 (dt, *J*=13,39, 6,63 Hz, 1 H), 1,75 (ddd, *J*=13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1 H), 2,02 (dt, *J*=13,69, 7,70 Hz, 1 H), 3,77 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 4 H), 7,81 - 7,92 (m, 3 H), 8,05 (s, 1 H), 8,24 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H); Calculado para C₂₇H₂₃F₆NO₃ (M+H) 524,16, encontrado 524.

Ejemplo 2

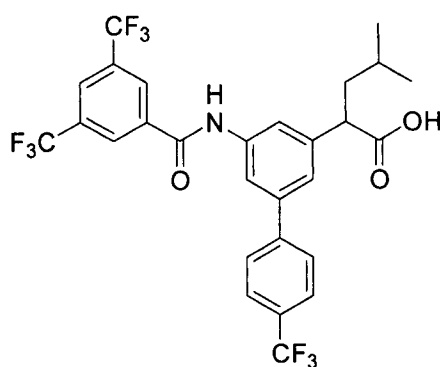
15 4-Metil-2-[5-(3,4,5-trifluoro-benzoilamino)-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-ácido pentanoico



El compuesto base se preparó mediante una reacción de acoplamiento Buchwald de 4-metil-2-(5-trifluorometilo-bifenilo-3-il) ácido pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 3,4,5-trifluoro-benzamida bajo las condiciones descritas en **Ejemplo 1**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (dd, $J=6,60$, 2,45 Hz, 6 H), 1,52 - 1,59 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 2,00 (td, $J=7,95$, 5,38 Hz, 1 H), 3,76 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 3 H), 7,79 - 7,84 (m, 4 H), 8,01 (t, $J=1,71$ Hz, 1 H); Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$ (M+H) 510,14, encontrado 510,1.

10 Ejemplo 3

2-[5-(3,5-Bis-trifluorometilo-benzoilamino)-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-4-metil-ácido pentanoico



15

El compuesto base se preparó mediante una reacción de acoplamiento Buchwald de 4-metil-2-(5-trifluorometilo-bifenilo-3-il) ácido pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 3,5-bis(trifluorometilo)-benzamida bajo las condiciones descritas en **Ejemplo 1**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (dd, $J=6,60$, 2,45 Hz, 6 H),

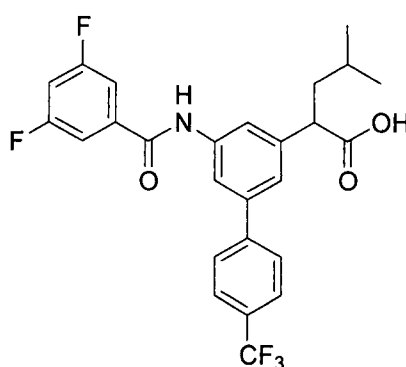
65

1,56 (dt, $J=13,27, 6,69$ Hz, 1 H), 1,75 (ddd, $J=13,88, 7,21, 7,03$ Hz, 1 H), 2,02 (ddd, $J=13,57, 7,70, 7,58$ Hz, 1 H), 3,78 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 5 H), 8,08 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,60 (s, 2 H); Calculado para $C_{28}H_{22}F_9NO_3$ (M+H) 592,15, encontrado 592,1.

5

Ejemplo 4

2-[5-(3,5-Difluoro-benzoilamino)-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-4-metil-ácido pentanoico



10

El compuesto base se preparó mediante una reacción de acoplamiento Buchwald de 4-metil-2-(5-trifluorometilo-bifenilo-3-il) ácido pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 3,5-difluoro-benzamide bajo las condiciones

15 descritas en **Ejemplo 1**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (dd, $J=6,60, 1,96$ Hz, 6 H), 1,55 (dt, $J=13,39, 6,63$ Hz, 1 H), 1,74 (ddd, $J=13,69, 7,21, 6,97$ Hz, 1 H), 1,96 - 2,06 (m, 1 H), 3,77 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 2 H), 7,73 - 7,83 (m, 5 H), 8,01 (s, 1 H); Calculado para $C_{26}H_{22}F_5NO_3$ (M+H) 492,15, encontrado 492,1.

Investigación de los compuestos de la invención para la actividad de modulación de la γ-secretasa

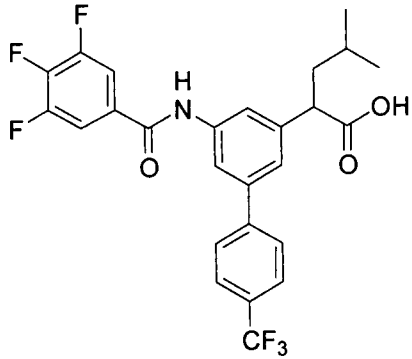
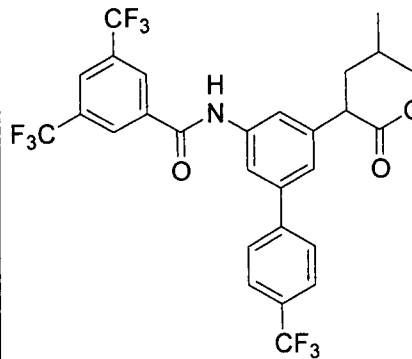
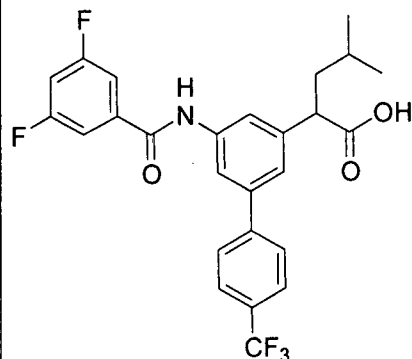
La investigación se llevó a cabo utilizando células SKNBE2 portadoras de APP 695 – del tipo silvestre, que cultivadas en MEM/NUT-mix F12 (HAM) proporcionadas por Gibco (cat. núm. 31330-38) que contienen 5 % Suero/Fe suplementado con 1 % de aminoácidos no esenciales.

Las células se cultivaron casi hasta la confluencia.

La investigación se realizó utilizando el ensayo como se describe en Citron y otros (1997) Nature Medicine 3: 67.

En la siguiente tabla se muestran ejemplos de la actividad de modulación de la γ-secretasa en productos representativos de la invención.

Compuesto núm.	Estructura	Nombre químico	EC 50 (uM)	% de inhibición a 1 uM
1		4-Metilo-2-[4'-trifluorometilo-5-(3-trifluorometilo-benzoylamino)-bifenilo-3-il]-ácido pentanoico	1,79	

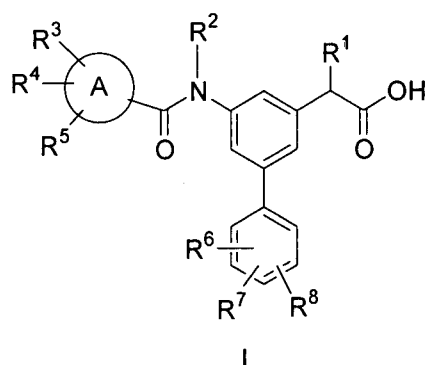
2		4-Metilo-2-[5-(3,4,5-trifluoro-benzoilamino)-4'-trifluórometilo-bifenilo-3-il]-ácido pentanoico	1,23	
3		2-[5-(3,5-Bis-trifluórometilo-benzoilamino)-4'-trifluórometilo-bifenilo-3-il]-4-metilo-ácido pentanoico		24 %
4		2-[5-(3,5-Difluoro-benzoilamino)-4'-trifluórometilo-bifenilo-3-il]-4-metil-ácido pentanoico		34 %

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones descritas en la especificación anterior se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Los compuestos de Fórmula I



5

caracterizados porque

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

10

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; caracterizados porque los grupos alquilo y alquenilo se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y CF₃;

15

R² se selecciona del grupo que consiste de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; caracterizados porque los grupos

alquilo y alqueno se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, y CF₃;

R³, y R⁶, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, SO₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)C₍₁₋₄₎alquilo, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, SC₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)O C₍₁₋₄₎alquilo, OC(O) N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, sustituido y no sustituido C₁-C₄-alquilo y sustituido y no sustituido C₁-C₄-alcoxi, y donde los sutituyentes de ambos grupos C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-alcoxi son seleccionados de F, Cl, Br, I, CF₃;

R⁴, R⁵, R⁷, y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de OCF₃, CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, y CN;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, caracterizado además porque:

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, ter-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R² se selecciona del grupo que consiste de H, benzilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-

C₄H₉, ter-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R³, y R⁶, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, SO₂N(C₍₁₋

5 4)alquilo)₂, S(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋

4)alquilo)S(O)C₍₁₋₄₎alquilo, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)S(O)₂N(C₍₁₋

4)alquilo)₂, SC₍₁₋₄₎alquilo, N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)C₍₁₋₄₎alquilo,

N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, N(C₍₁₋₄₎alquilo)C(O)O C₍₁₋₄₎alquilo,

OC(O) N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-alcoxi;

10 R⁴, R⁵, R⁷, y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste

de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, y CN;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, caracterizado además porque

15 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y piridilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇,

i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, y ter-C₄H₉;

R² se selecciona del grupo que consiste de H, bencilo, alquilo

seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-

20 C₄H₉, tert-C₄H₉, y CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

R³, y R⁶, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, F,

Cl, Br, I, CN, OH, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-alcoxi;

R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}$ alquilo, y CN;
y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

5 4. Un compuesto de la reivindicación 3, caracterizado además porque:

A es fenilo;

R^1 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o $CH_2CH(CH_3)_2$;

R^2 es H

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

10

5. Un compuesto de la reivindicación 4, caracterizado además porque:

R^3 es CF_3 , o F;

R^4 es H, F, o CF_3 ;

R^5 es H o F;

15

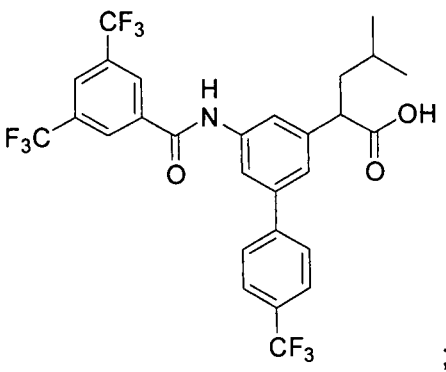
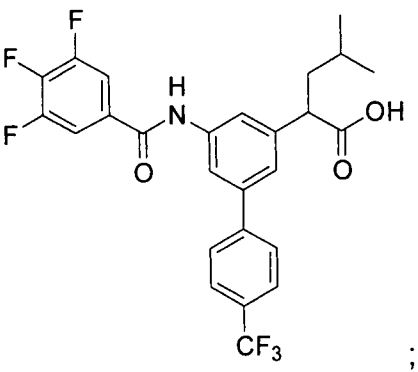
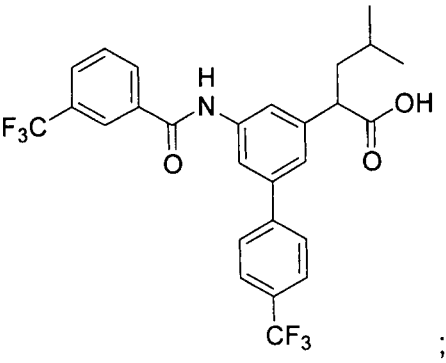
R^6 es CF_3 ;

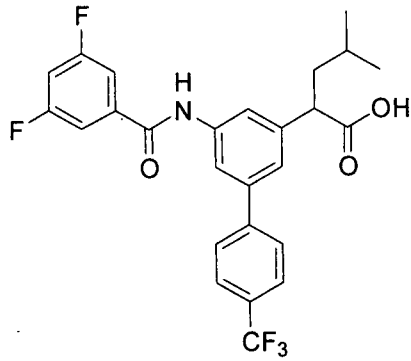
R^7 y R^8 son H;

y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

20





y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una mezcla con un portador inerte.

8. Un método para tratar un mamífero para la modulación de la γ -secretasa, caracterizado además porque el método comprende la administración al
10 mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un método de tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel de producción elevado de A β 42 en un mamífero, caracterizado además porque el
15 método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10. El método de la reivindicación 9, caracterizado además porque la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US08/79782
0-2	International Filing Date	14 OCT 2008 (14.10.08)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.029.204 MT/FOP 20080701/0.20.5.12
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2896WOPCT
I	Title of Invention	AMIDE LINKED MODULATORS OF Y-SECRETASE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732 524-5352
II-9	Facsimile No.	732 524-2808
II-10	e-mail	JNJINTLPATENT@CORUS.JNJ.COM
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HO, Chih Yung
III-1-5	Address	600 Drinnon Way Lansdale, Pennsylvania 19446 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip P.
IV-1-2	Address	One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732 524-5352
IV-1-4	Facsimile No.	732 524-2808
IV-1-5	e-mail	jnjintlpatent@corus.jnj.com
IV-1-5(a))	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HERRIDGE, Peter (42,658)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	19 October 2007 (19.10.2007)
VI-1-2	Number	60/981,170
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	—	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	—	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	—	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	—	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	—	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	44	—
IX-3	Claims	5	—
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	—
IX-7	TOTAL	54	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	—
IX-18	PCT-SAFE physical media	—	✓
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-21	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Peter Herridge, Reg. No. 42,658/
X-1-1	Name (LAST, First)	HERRIDGE, Peter
X-1-2	Name of signatory	
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

14.10.08

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	14 OCT 2008
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 April 2009 (23.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/052079 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 233/81 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/079782

(22) International Filing Date: 14 October 2008 (14.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/981,170 19 October 2007 (19.10.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): HO, Chih Yung
[US/US]; 600 Drinnon Way, Lansdale, Pennsylvania
19446 (US).

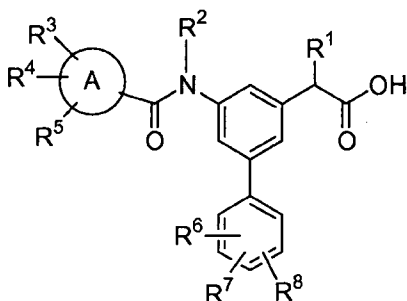
(74) Agents: JOHNSON, Philip P. et al.; One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(54) Title: AMIDE LINKED MODULATORS OF Y-SECRETASE



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula I as shown below, wherein the definitions of A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are provided in the specification. Compounds of Formula I are useful for the treatment of diseases associated with y-secretase activity, including Alzheimer's disease.

WO 2009/052079 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/079782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/81 A61K31/167 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/045554 A (CELLZOME AG [DE]; WILSON FRANCIS [GB]; REID ALISON [GB]; READER VALERI) 4 May 2006 (2006-05-04) claim 1 abstract	1,6-9
A	LARNER A J: "Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: Patents 2000 2004" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 14, no. 10, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 1403-1420, XP002404250 ISSN: 1354-3776 cited in the application pages 1410-1411, paragraph 2.2	1,6-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2009

Date of mailing of the international search report

29/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/079782

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006045554 A	04-05-2006	AU 2005298880 A1	04-05-2006
		BR PI0517467 A	07-10-2008
		CA 2584664 A1	04-05-2006
		JP 2008517028 T	22-05-2008
		KR 20070085276 A	27-08-2007
		NI 200700107 A	05-02-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PRD2896WOPCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2008/079782	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14 October 2008 (14.10.2008)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 October 2007 (19.10.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 20 April 2010 (20.04.2010)
	Authorized officer Nora Lindner e-mail: pt11.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/079782

International filing date (day/month/year)
14.10.2008

Priority date (day/month/year)
19.10.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C233/B1 A61K31/167 A61P25/28

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fitz, Wolfgang

Telephone No. +31 70 340-4359



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/079782

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/079782

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	:
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	:
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	:

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

D1: WO 2006/045554 A

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. With respect to claims 8-10, the patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses gamma-secretase modulators for the treatment of Alzheimer's disease from which the compounds of present claim 1 differ in that they have an amido group in the moiety in between the biphenyl group and the A group (whereas the compounds of D1 have a corresponding oxygen atom).

Accordingly, the subject-matter of claim 1, as well as, mutatis mutandis, of claims 6-9 as well as of dependent claims 2-5 and 10 is new in the sense of Art. 33(2) PCT.

3. The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing further gamma-secretase modulators for the treatment of Alzheimer's disease. D1 alone, or together with other documents, would not direct the skilled person towards the compounds I of present claim 1 with their amido group- containing moiety attached to the 3-position of the biphenyl moiety. The skilled person would not expect with a clear anticipation of success that present compounds I would solve the problem. On pages 43 and 44 it is credibly shown that the problem is solved indeed. Accordingly, the subject-matter of claims 1-10 is considered to involve an inventive step, Art. 33(3) PCT.

4. The subject-matter of claims 1-10 is considered industrially applicable for the reasons indicated in the second paragraph on page 1.

Re Item VIII

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/079782

Certain observations on the international application

5. Claim 6 appears to comprise all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

7. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

8. The statements in the description on page 1, first paragraph and page 44, last paragraph are superfluous, as well as vague and imprecise, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JOHNSON, Philip P.
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 30 October 2008 (30.10.2008)	
Applicant's or agent's file reference PRD2896WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/079782	International filing date (day/month/year) 14 October 2008 (14.10.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 October 2007 (19.10.2007)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 October 2007 (19.10.2007)	60/981,170	US	26 October 2008 (26.10.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner e-mail PT11.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 11
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70



No. 10-048723- -00000-0000

Fecha: 2010-04-26 15:46:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patenté.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que p
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	10 048723
	Solicitud internacional	PCT/US2008/079782
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>07696</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

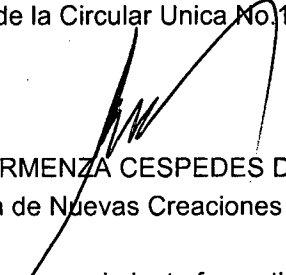


Continuación radicado No: 10 048723

90

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

11 JUN. 2010