



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PGT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-48726

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MODULADORES DE γ -SECRETASA CON ENLACES DE CARBONO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 57/42

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Tito, C
19-05-2010



No. 10-048726- -00000-0000



No. 10-048726- -00000-0000

Fecha: 2010-04-26 15:48:32 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

FORMULARIO ÚNICO

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo 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/US2008/080241**

Fecha **17 de octubre de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/052334 A1**

Fecha **23 de abril de 2009**

6 TÍTULO (54)

MODULADORES DE y-SECRETASA CON ENLACES DE CARBONO.

*DERIVADOS DE AMINA AROMÁTICOS DE ÁCIDO PENTANOÍCO COMO
MODULADORES DE GABA SECRETASA.*

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 57/42

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

19 de octubre de 2007

(31) Número de Solicitud

60/981,209

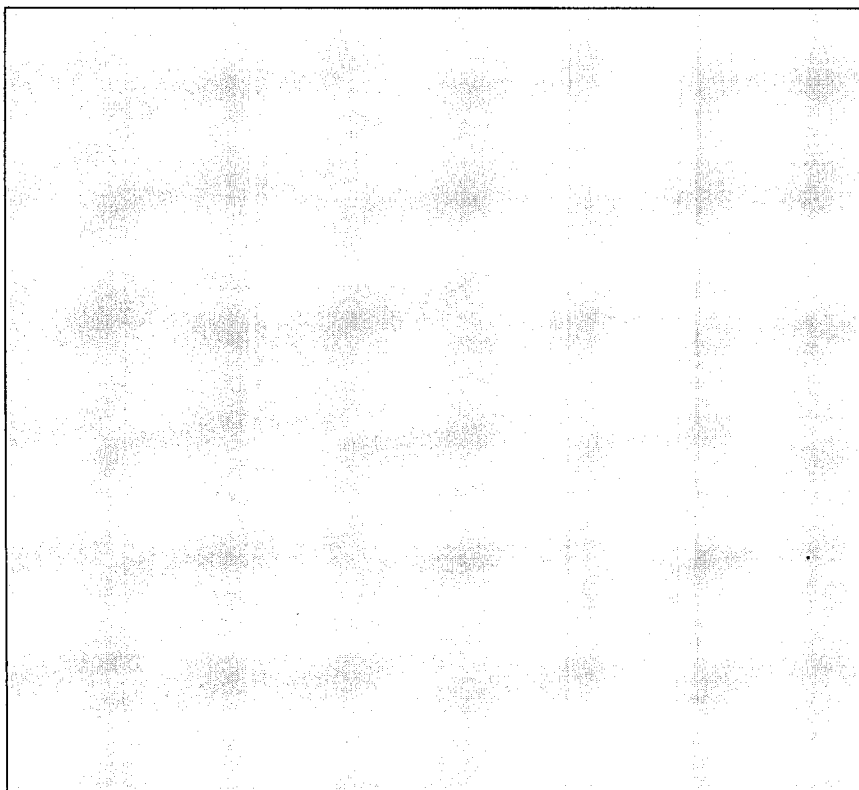
9

Comprobante de pago No. **10 - 18,027**

Fecha **8 de marzo de 2010**

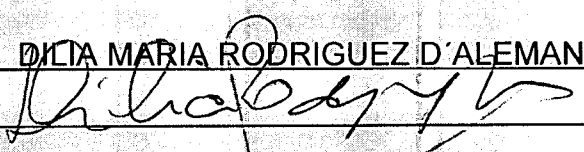
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud 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: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-048726- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-048726- -00000-0000

Fecha: 2010-04-26 15:48:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,027
FECHA : MARZO 8 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	29,370,000.00

***** 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. _____

2
P-2535

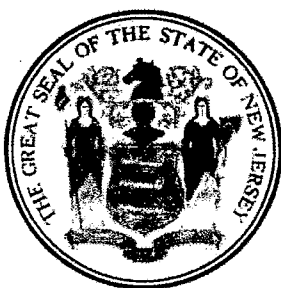
APOSTILLE

(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

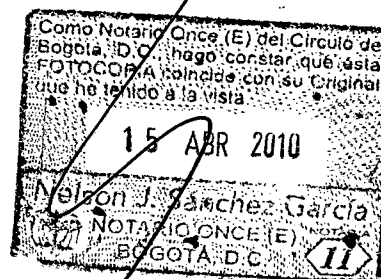


Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at

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

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over 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

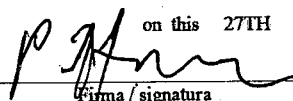
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

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


Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

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:

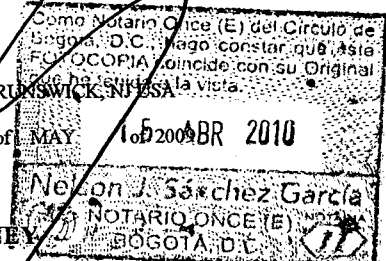
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, 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 substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ, USA

on this 27TH

day of MAY

15 2009 BR 2010



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 DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
- mayor de edad y domiciliado _____
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 10/28/2013

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 DA FE 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:

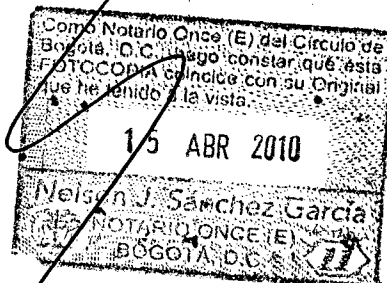
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
- of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

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.

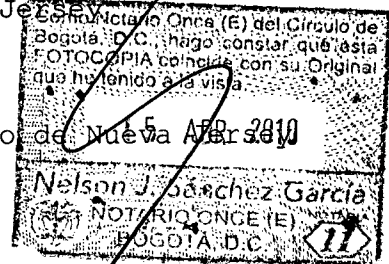
APOSTILLA

(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

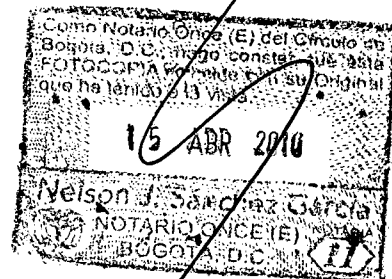
10. Firma: Firma ilegible

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 y Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



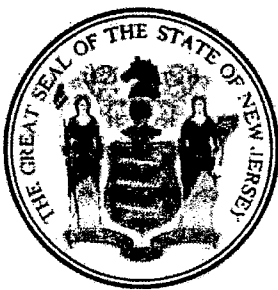
APOSTILLE

(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

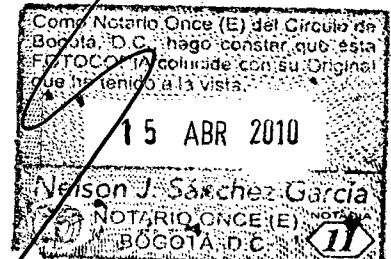


[Handwritten signature]

Certificate Number: 1148251010

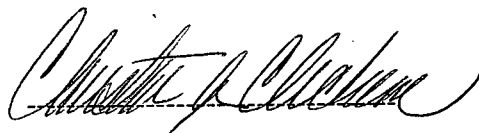
Verify this certificate at

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



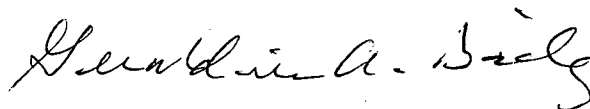
CERTIFICATION

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

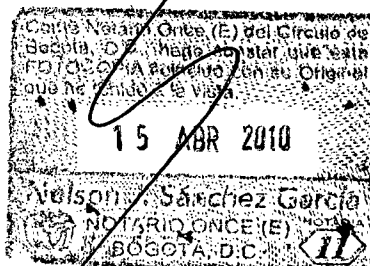
18th day of July, 2009



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

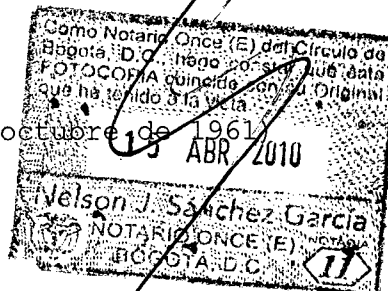
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

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

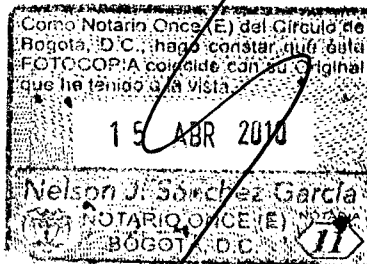
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

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

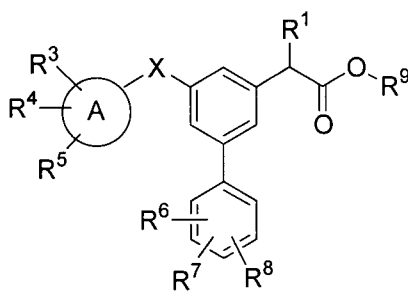
BO SE ASUME
RECIBIDA
018434
JIMENA ESCOBAR
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
ZONA AGO -6 A 10:27
BOGOTÁ D.C.



Jimena Escobar
JIMENA ESCOBAR URB
Traductor - Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1998

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con los compuestos de la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde las definiciones de A, X, R¹, R², R³, R⁴,
5 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se proporcionan en la descripción. 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.



I

MODULADORES DE γ -SECRETASA CON ENLACES DE CARBONO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde las definiciones o A, X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se proporcionan en esta especificación. Los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la γ -secretasa, que incluyen 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 conductual. El Alzheimer afecta a un 6-10 % de la población sobre la edad de los 65 años y hasta un 50 % sobre la edad de los 85 años. Es la principal causa de demencia y la tercera causa principal de muerte luego de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. En la actualidad, no existe ningún

tratamiento eficaz para el Alzheimer. El costo neto total relacionado al Alzheimer en

20 los Estados Unidos excede los \$100 billones anualmente.

El Alzheimer no tiene una etiología simple, sin embargo, se ha asociado con ciertos factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar y (3) traumatismo craneal; otros factores incluyen toxinas del medio ambiente y bajo nivel de

educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares consistentes de proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta-amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta-amiloides (A-beta, Abeta o A β) de varias longitudes. Una variante de ellos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), se cree que es el agente causante principal para 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).

- 10 Las formas autosómicas dominantes del Alzheimer familiar de aparición temprana han sido relacionadas con mutaciones de aminoácidos en la β proteína precursora de beta-amiloide (β -APP o APP, por sus siglas en inglés) y en las proteínas presenilinas 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de inicio tardío del Alzheimer han sido correlacionadas con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E
- 15 (ApoE) y, de manera más reciente, el descubrimiento de una mutación en la alfa 2-macroglobulina, que puede estar relacionada con al menos 30 % de la población de Alzheimer. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de Alzheimer exhiben descubrimientos patológicos similares. Los análisis genéticos han proporcionado las mejores pistas para un alcance terapéutico lógico del Alzheimer. Todas la
- 20 mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A β), específicamente A β 42, y han dado un apoyo importante a la “hipótesis de la cascada amiloide” del Alzheimer (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). El vínculo

probable entre la generación del péptido βA y la patología del Alzheimer enfatiza la necesidad de un mejor entendimiento de los mecanismos de la producción de βA y garantiza firmemente un alcance terapéutico en los niveles de β modulación de A.

La liberación de los péptidos βA está modulada por al menos dos actividades

5 proteolíticas referidas como β - y escisión por la γ -secretasa en el N-terminal (enlace Met-Asp) y C-terminal (residuo 37-42) del péptido $A\beta$, respectivamente.

En las vías de secreción, existe evidencia que β la secretasa se divide primero, dando paso a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento con terminación carboxi (CTF) unido a la membrana de 11 kDa. Se cree que lo último

10 origina los péptidos $A\beta$ siguiendo la escisión por la γ -secretasa. La cantidad de la isoforma $A\beta_{42}$ más larga, se incrementa de manera selectiva en pacientes que llevan ciertas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y estas

mutaciones han sido correlacionadas con la enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana. Por ello, muchos investigadores creen que la $A\beta_{42}$ es la

15 causa principal de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Ahora, ya se sabe que la actividad de la γ -secretasa no puede ser atribuida a una sola proteína en particular, pero de hecho está asociada con un conjunto de diferentes proteínas.

La actividad de la gamma-secretasa reside dentro de un complejo multiproteico que

20 contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS, por sus siglas en inglés), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste de los fragmentos de PS amino y carboxi terminal generados por endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio activo se encuentran en la

interfase de este heterodímero. Se ha sugerido recientemente que la nicastrina sirve como un receptor de sustrato gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de gamma-secretasa son desconocidos, pero se requieren todos para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

- 5 Por lo tanto, aunque el mecanismo molecular del segundo paso de escisión ha sido insuficiente hasta ahora, el complejo de 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 ha propuesto diversas estrategias para enfocar la gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, oscilando entre enfocar el sitio activo directamente, desarrollar los inhibidores específicos del sustrato y los moduladores de la actividad de la gamma-secretasa (Marjaux y otros, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describieron una variedad de compuestos que tienen a las secretasas como objetivos (Larner, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patents 2000 – 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420.)

- En efecto, este descubrimiento fue apoyado recientemente por estudios bioquímicos en los cuales se mostró el efecto de ciertos NSAIDs sobre la γ -secretasa (Weggen y otros (2001) Nature 414, 6860, 212 y WO 01/78721, y patente de los EE.UU. núm. 2002/0128319; Morihara y otros (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Las limitaciones potenciales del uso de NSAIDs para prevenir o tratar el Alzheimer son su actividad de inhibición de las enzimas de Cox, que pueden conducir a efectos

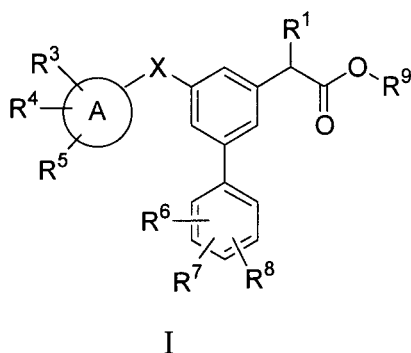
laterales no deseados, y su baja penetración al sistema nervioso central (SNC) (Peretto y col 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

Por lo tanto, existe una firme necesidad de contar con componentes novedosos que modulen la actividad de la γ -secretasa y, de ese modo, encontrar nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de la presente invención es proporcionar dichos componentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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



en donde A es fenilo, piridilo, o bifenilo;

X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;

R¹ se selecciona del grupo consistente de H, F, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, tert-C₄H₉; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilos y alquenilos se sustituyen, opcionalmente, con uno, dos, o

tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R³ es H, CF₃, OCF₃, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, o CN;

5 R⁶ se selecciona del grupo consistente 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)OC₍₁₋₄₎alquilo, OC(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, C₁-C₄-
10 alquilo, y alcoxi de C₁-C₄; en donde dicho alquilo y alcoxi se sustituyen, opcionalmente, con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, Br, y I;

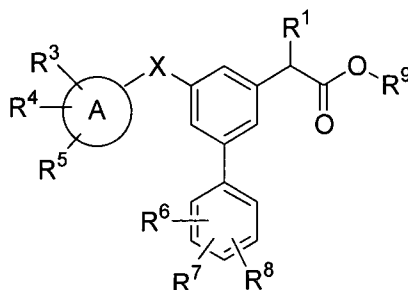
R⁴, R⁵, R⁷, y R⁸ son independientemente seleccionados del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo y CN;

15 R⁹ se selecciona del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, tert-C₄H₉; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alquenilo se sustituyen, opcionalmente, con uno, dos, o
20 tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



I

5

en donde A es fenilo, piridil, o bifenilo;

X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;

R¹ se selecciona del grupo consistente de H, F, alquilo seleccionado del grupo CH₃,

- 10 C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, tert-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alquenos se sustituyen, opcionalmente, con uno, dos, o tres sustituyentes

independientemente seleccionados del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R³ es H, CF₃, OCF₃, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, o CN;

- 15 R⁶ se selecciona del grupo consistente 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)

$_4$ alquilo)C(O)OC₍₁₋₄₎alquilo, OC(O)N(C₍₁₋₄₎alquilo)₂, C(O)C₍₁₋₄₎alquilo, C₁-C₄-alquilo, y alcoxi de C₁-C₄; en donde dicho alquilo y alcoxi se sustituyen, opcionalmente, con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente de F, Cl, Br, y I;

5 R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 son independientemente seleccionados del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo y CN;

R^9 se selecciona del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, tert-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo

10 y alqueno se sustituyen, opcionalmente, con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃; y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención

A es fenilo, piridil, o bifenilo;

15 X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;

R^1 se selecciona del grupo consistente de H, F, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, y tert-C₄H₉; y alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, y sec-C₄H₇;

R^3 es H, CF₃, OCF₃, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, o CN;

20 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son independientemente seleccionados del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo y CN;

R^9 se selecciona del grupo consistente de H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, y tert-C₄H₉;

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

En otra modalidad de la invención

A es fenilo, piridil, o bifenilo;

X es CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, o CHOH ;

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

R^3 es H, CF_3 , F, Cl, OCH_3 , $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo, o CN;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son H, CF_3 , Cl y F;

- 10 R^9 se selecciona del grupo consistente de H, CH_3 , C_2H_5 , $\text{i-C}_3\text{H}_7$, $\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{i-C}_4\text{H}_9$, $\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{sec-C}_4\text{H}_9$, y $\text{tert-C}_4\text{H}_9$;

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

En otra modalidad de la invención

A es fenilo, piridil, o bifenilo;

- 15 X es CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, o CHOH ;

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

R^3 es H, CF_3 , F, Cl, OCH_3 , $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo, o CN;

- 20 R^9 es H;

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

En otra modalidad de la invención

A es fenilo, piridil, o bifenilo;

X es CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, o CHOH ;

R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

R^3 es H, CF_3 , F, Cl, OCH_3 , $\text{C}_{(1-4)}\text{alquilo}$, o CN;

R^4 y R^5 son CF_3 , Cl, F, o H;

5 R^6 es CF_3 ;

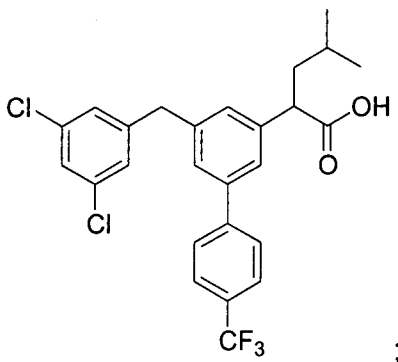
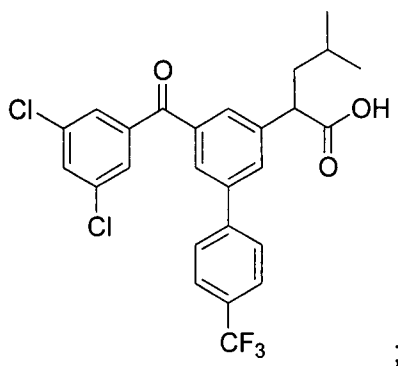
R^7 y R^8 son H;

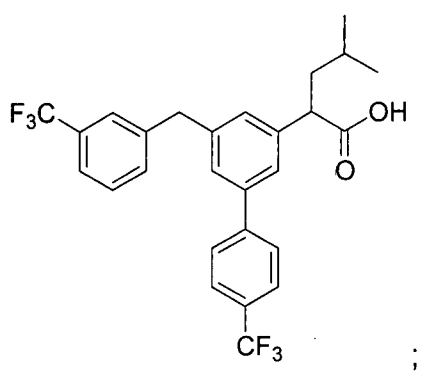
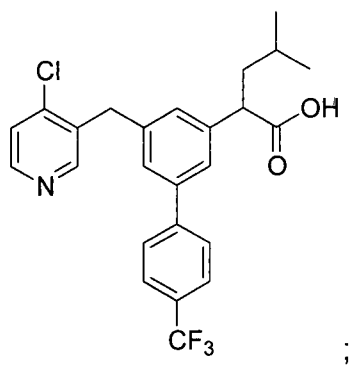
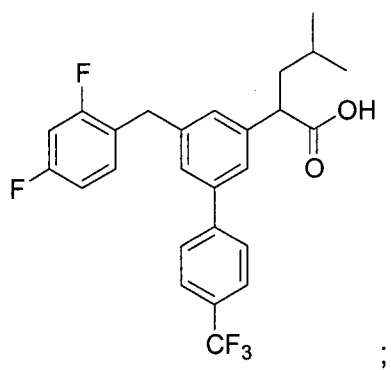
R^9 es H;

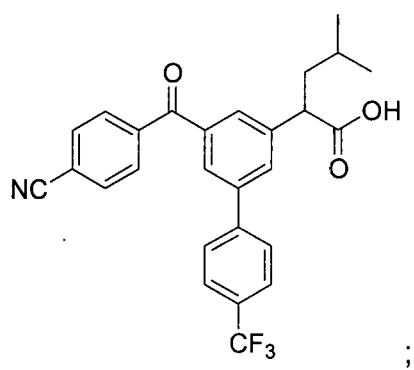
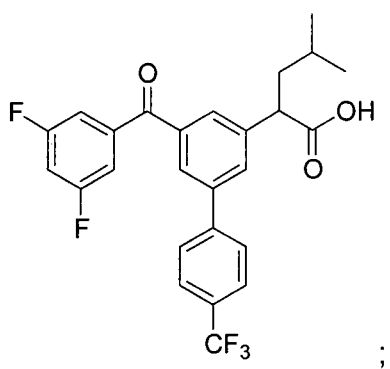
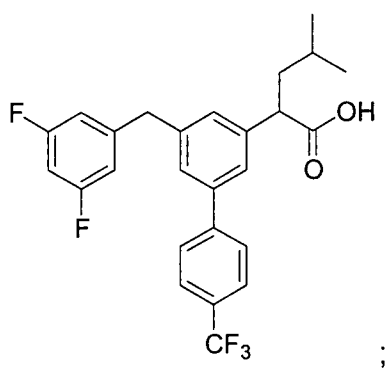
y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

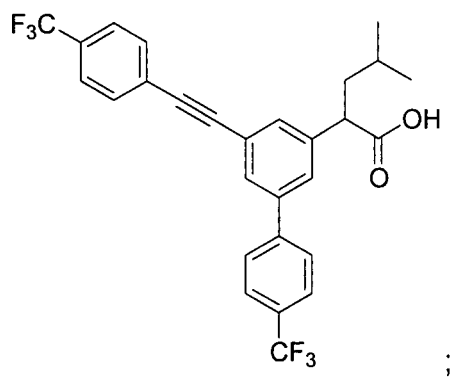
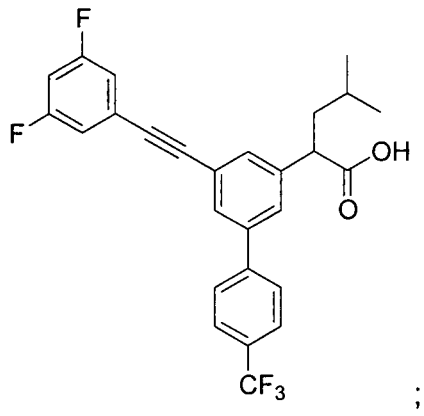
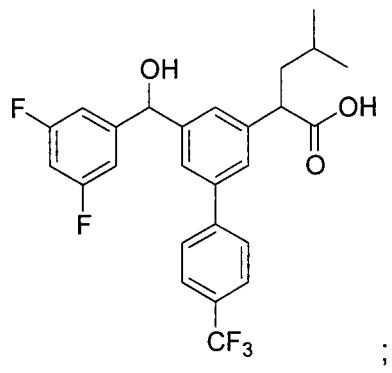
6. Un compuesto seleccionado del grupo consistente de:

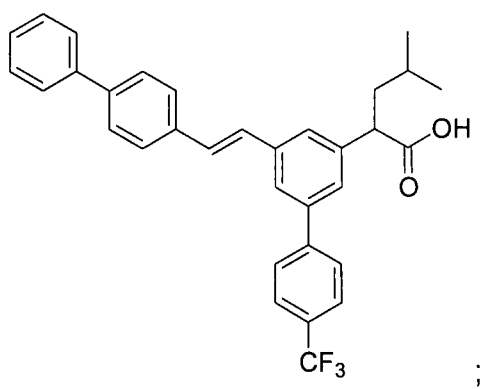
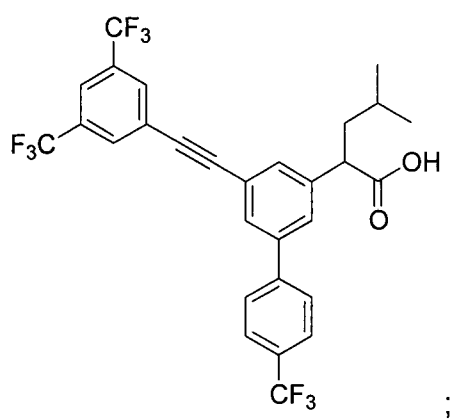
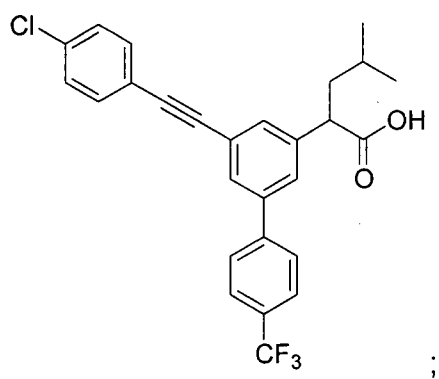
10

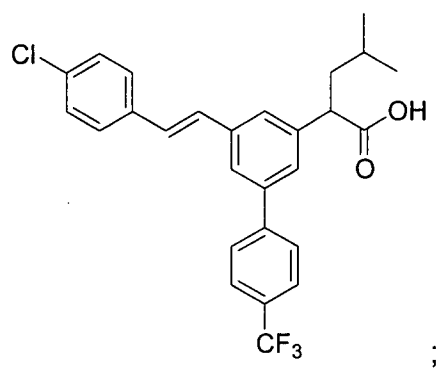
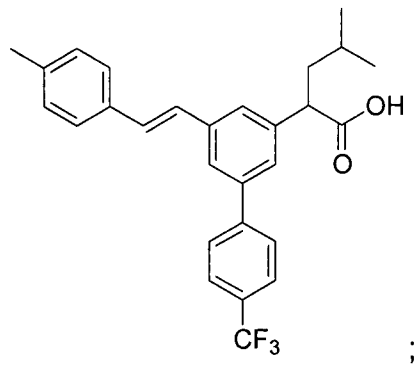
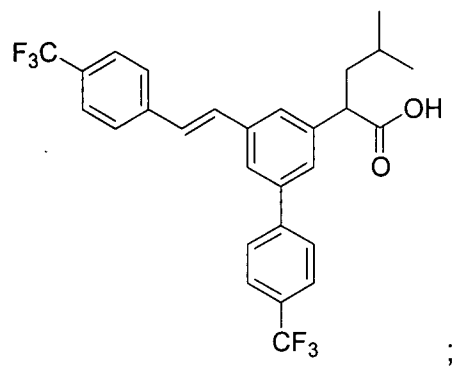


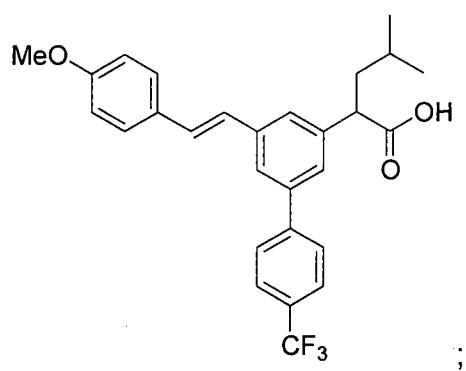
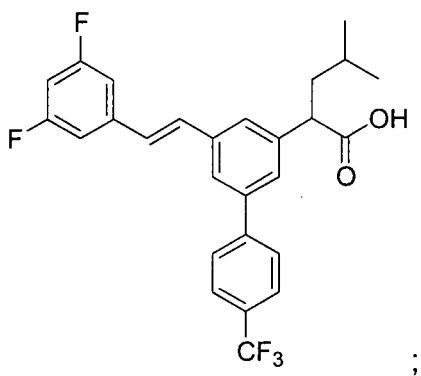
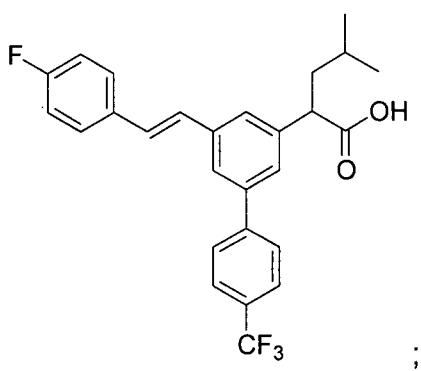


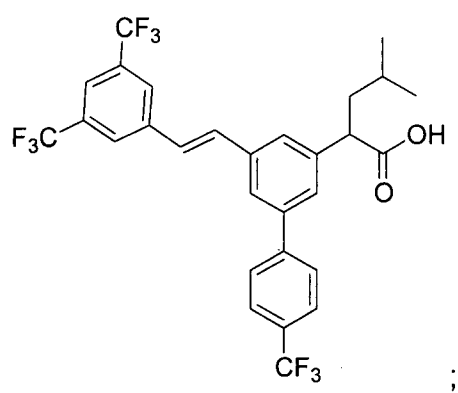
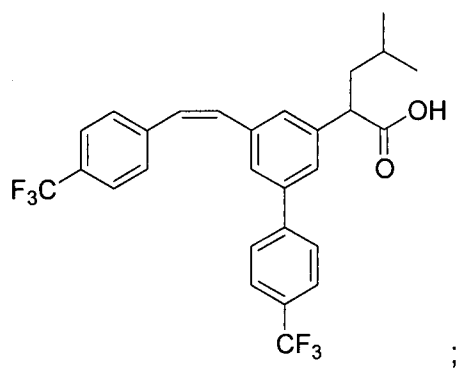
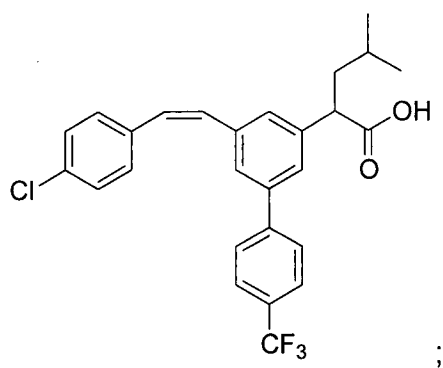


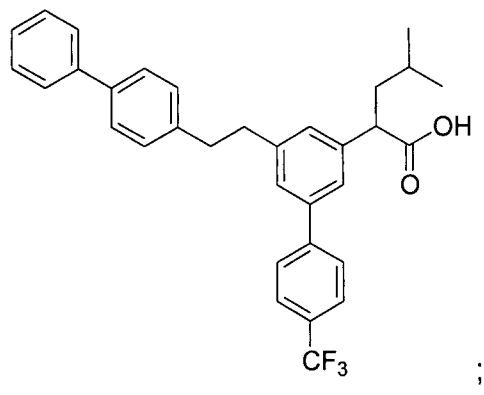




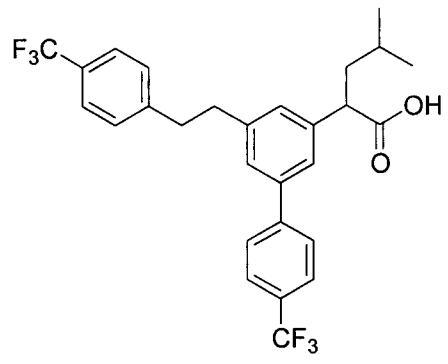




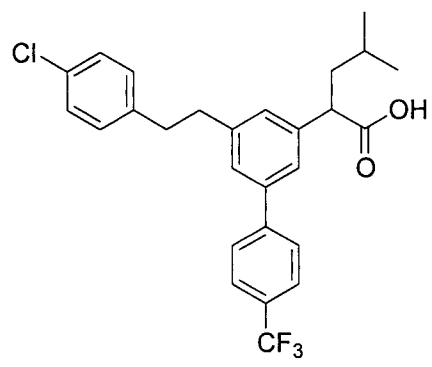




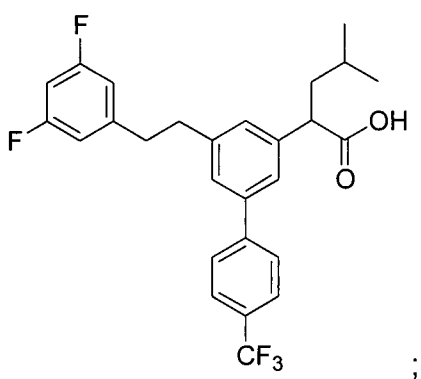
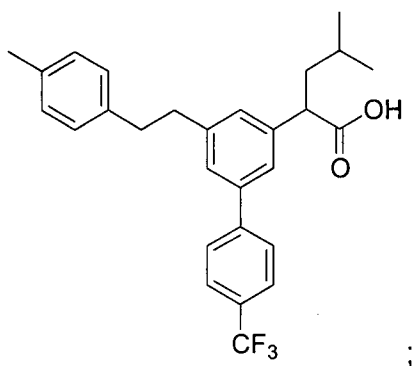
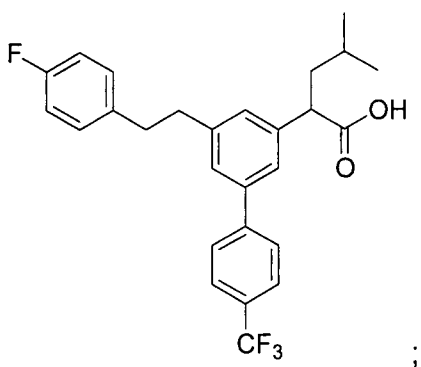
;



;



;



5

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

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto como el descrito en los ejemplos mencionados anteriormente o la Fórmula I para usar como un

10 medicamento.

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

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de un compuesto de
5 conformidad con los ejemplos mencionados anteriormente o la 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 conformidad con los ejemplos mencionados anteriormente o la Fórmula I para la preparación
10 de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para tratar un mamífero para la modulación de la γ -secretasa, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para tratar en un mamífero
15 una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

Alguien con experiencia en la materia reconocerá que los compuestos de la Fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su
20 estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance formas enantioméricas simples de los compuestos, mezclas racémicas, y mezclas de enantiómeros en las cuales está presente un exceso enantiomérico.

Algunos de los compuestos de las invenciones y/o sales o ésteres de éstos existirán en formas estereoisoméricas diferentes. Todas estas formas son tema de la invención.

A continuación se describen sales ilustrativas de los compuestos de conformidad con la invención, los cuales están incluidos en la presente. La lista de las diferentes sales indicadas a continuación no pretende estar completa, ni ser limitante.

Los compuestos de conformidad con la invención que contienen uno o más grupos acídicos puede ser usada de conformidad con la invención, por ejemplo, como sus sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia regulatoria, tal como la EMEA (Europa) y/o la FDA (Estados Unidos) y/o cualquier agencia regulatoria nacional para usar en animales, preferentemente en humanos.

Las sales respectivas de los compuestos de conformidad con la invención se pueden obtener mediante métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la materia, por ejemplo, poniéndolas en contacto con una base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de cationes con otras sales.

Además, la invención incluye todas las sales de los compuestos de conformidad con la invención, las cuales debido a una compatibilidad fisiológica baja, no son

adecuadas de forma directa para su uso en productos farmacéuticos, pero pueden ser usadas, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o podrían ser adecuadas para el estudio de la actividad de modulación de la γ -secretasa de un compuesto de conformidad con la invención de una manera adecuada, tal como cualquier ensayo in vitro.

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

La presente invención, además, incluye todos los solvatos de los compuestos de conformidad con la invención.

La presente invención, además, incluye derivados/profármacos (incluso las sales de éstos) de los compuestos de conformidad con la invención que contiene grupos de escisión y fisiológicamente tolerables y que son metabolizados en animales, preferentemente mamíferos, con la máxima preferencia seres humanos en un compuesto de conformidad con la invención.

La presente invención, además, incluye los metabolitos de los compuestos de conformidad con la invención.

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

Preferentemente el término “metabolitos” se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que está presente en cualquier célula u organismo bajo condiciones fisiológicas.

La estructura de los metabolitos de los compuestos de conformidad con la
5 invención será obvia para cualquier persona con experiencia en la materia, usando con los diversos métodos apropiados.

La invención también se refiere a compuestos de la invención para usar como medicamentos. Los compuestos son como se definen a continuación, además con respecto a los medicamentos, las modalidades como se describen a continuación
10 con respecto al uso de la invención, por ejemplo, formulación, aplicación y combinación también aplican a este aspecto de la invención.

En particular, los compuestos de conformidad con la invención son adecuados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los detalles relacionados a dicho uso se describen, más aún, a continuación.

15 Los compuestos pueden ser usados 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 mediante el complejo γ -secretasa. Preferentemente, se refiere a un efecto en el cual el índice
20 total del procesamiento de la APP permanece prácticamente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en la cual las cantidades relativas de los productos procesados se cambian, con mayor preferencia de tal forma que la cantidad del péptido A β 42 producido se reduce. Por ejemplo, una especie de Abeta diferente

puede ser producida (por ejemplo, Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de una secuencia de aminoácido más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo, la relación de Abeta-40 a Abeta-42 se cambia, preferentemente se aumenta).

- 5 La actividad de la gamma-secretasa puede, por ejemplo, ser medida mediante la determinación del procesamiento de la APP, por ejemplo, mediante la determinación de los niveles de las especies de péptido Abeta producidas, más importante aún los niveles de Abeta-42 (véase la sección de Ejemplos, más abajo).

Se ha mostrado anteriormente que el complejo de γ -secretasa también esta

- 10 involucrado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que cumple un rol crucial en los procesos de desarrollo (por ejemplo, revisados 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 terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la

- 15 actividad de procesamiento de Notch de la actividad de la γ -secretasa con el propósito de evitar efectos laterales posibles no deseados.

Por lo tanto, se prefieren los compuestos que no muestran un efecto en la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa.

Dentro del sentido de la invención, “efecto en la actividad de procesamiento de

- 20 Notch” incluye una inhibición o una activación de la actividad de procesamiento de Notch mediante un cierto factor.

Se define que un compuesto no tiene un efecto en la actividad de procesamiento 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 ensayo respectivo como se describe en Shimizu y otros (2000) Mol. Cell. Biol, 20: 6913 a una concentración de 30 μ M.

Dicha modulación de la γ -secretasa puede realizarse, por ejemplo, en

- 5 animales, tales como mamíferos. Los mamíferos ilustrativos son ratones, ratas, conejillos de indias, monos, perros, gatos. La modulación, también se puede realizar en seres humanos. En una modalidad particular de la invención, dicha modulación se realiza in vitro o en cultivo celular. Como es conocido por una persona con experiencia en la materia, están disponibles diversos ensayos in vitro y en cultivo celular.

Los ensayos ilustrativos útiles para medir la producción de los fragmentos C-terminales de la APP en líneas celulares o animales transgénicos mediante el análisis de Membrana de Western incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en Yan y otros, 1999, Nature 402, 533-537.

- 15 Un ejemplo de un ensayo in vitro de actividad γ -secretasa se describe en la patente WO-03/008635. En este ensayo un sustrato de péptido se contacta con una preparación de γ -secretase, y se mide la habilidad para dividir el sustrato. Las concentraciones de varios productos de la escisión de la γ -secretasa (los péptidos A β) pueden ser determinadas mediante varios métodos conocidos por una persona con experiencia en la materia. Los ejemplos de dichos métodos
- 20 incluyen la determinación de los péptidos mediante espectrometría de masa o detección por anticuerpos.

Los ensayos ilustrativos útiles para la caracterización del perfil de péptidos de A β solubles en medios celulares de cultivo y fluidos biológicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos por Wang y otros, 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894-31902. En este ensayo se usa una combinación de inmunoprecipitación de

5 péptidos Abeta con anticuerpos específicos y la detección y cuantificación de las especies de péptido con espectrometría de masa por tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por una matriz.

Los ensayos ilustrativos útiles para medir la producción de péptidos Abeta-40 y Abeta-42 mediante ELISA incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en

10 Vassar y otros, 1999, Science 286, 735-741. Información adicional se describe, por ejemplo en N. Ida y otros, (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908, y M. Jensen y otros, (2000) Mol. Med. 6, 291. Los anticuerpos adecuados están disponibles, por ejemplo, en The Genetics Company, Inc., Suiza. Los kits basados en anticuerpos también están disponibles en Innogenetics, Bélgica.

15 La células que pueden emplearse en tales ensayos, incluyen células que expresan de manera endógena el complejo de γ -secretasa y células transfectadas que expresan de manera transitoria o estable algunos o todos los interactuantes del complejo de γ -secretasa. Numerosas líneas celulares disponibles, adecuadas para dichos ensayos son conocidas por una persona con experiencia en la

20 materia. Las células y líneas celulares de origen neuronal o glial son particularmente adecuadas. Además, pueden usarse las células y tejidos del cerebro, así como las preparaciones de los homogenatos y membrana de éstos (Xia y otros, 1998, Biochemistry 37, 16465-16471).

Dichos ensayos podrían realizarse, por ejemplo, para estudiar el efecto de los compuestos de conformidad con la invención en condiciones y configuraciones experimentales diferentes.

Además, dichos ensayos podrían realizarse como parte de estudios funcionales en el complejo de γ -secretasa.

Por ejemplo, uno o más interactuantes (ya sean en su forma silvestre o llevando ciertas mutaciones y/o modificaciones) del complejo de γ -secretasa de un animal, preferentemente un mamífero, con mayor preferencia seres humanos, podría expresarse en ciertas líneas celulares y se podría estudiar el efecto de los compuestos de conformidad con la invención.

Las formas mutadas del(los) interactuante(s) usados 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 previamente descritas en dichos animales.

Las modificaciones de los interactuantes del complejo de γ -secretasa incluyen cualquier modificación fisiológica de dichos interactuantes y otras modificaciones que han sido descritas como modificaciones de proteínas en un sistema biológico. Los ejemplos de dichas modificaciones incluyen, pero no se limitan a, glicosilación, fosforilación, prenilación, miristilación y farnesilación.

Además, los compuestos de conformidad con la invención pueden ser usados para la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de la γ -secretasa.

La actividad de la γ -secretasa puede ser modulada de diferentes formas, es decir, resultando en perfiles diferentes de los diversos péptidos de A β .

Las dosificaciones respectivas, ruta de administración, formulaciones etc., se describen más aún a continuación.

- 5 La invención se refiere al uso de los compuestos de la Fórmula I para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42. La enfermedad con niveles elevados de producción y deposición de péptido Abeta en el cerebro es, típicamente, la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), angiopatía amiloide cerebral, demencia vascular, demencia pugilística o
- 10 síndrome de Down, preferentemente Alzheimer.

Como se utiliza en la presente, el término “tratamiento” pretende referirse a todos los procesos, en donde puede haber una disminución, interrupción, contención, o detención de la progresión de una enfermedad, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

- 15 Como se utiliza en la presente, el término “nivel elevado de producción de A β 42” se refiere a una condición en la cual la velocidad de producción del péptido A β 42 aumenta debido a un incremento total en el procesamiento de la APP o, preferentemente, se refiere a una condición en la cual, la producción del péptido A β 42 aumenta debido a una modificación del perfil de
- 20 procesamiento de la APP en comparación con la forma silvestre de la APP y la situación no patológica.

Como se describió anteriormente, dicho nivel elevado de A β 42 es un signo característico de pacientes que están desarrollando o sufriendo la enfermedad de Alzheimer.

Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede situarse en su penetración mejorada al SNC.

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

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

El término “vehículo”, se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el cual se administra el compuesto. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen aquellos de origen petrolero, animal, vegetal o sintético; que incluyen, pero no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra en forma oral. La dextrosa acuosa y salina son vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra en forma intravenosa. Las soluciones salinas, dextrosa acuosa y soluciones de glicerol se emplean, preferentemente, como vehículos líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerina, talco, cloruro de sodio, leche

descremada seca, glicerina, propilenglicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, puede también contener cantidades mínimas de agentes humectantes o emulsificantes, o agentes amortiguadores de pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras,

5 comprimidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, y similares. La composición puede ser formulada como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales, tales como triglicéridos. Las formulaciones por vía oral pueden incluir vehículos estándar, tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc.

10 Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferentemente en una forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo, de manera que proporcione la forma para una administración apropiada al paciente. La formulación
15 debe adaptarse al modo de administración.

Los compuestos de conformidad con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos son adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de ésta. Dichos compuestos adicionales incluyen

20 fármacos mejoradores de la cognición, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, Donepezil, Tacrina, Galantamina, Rivastigmina), antagonistas de la NMDA (por ejemplo, Memantina) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, Ariflo) o cualquier otro fármaco conocido por una persona con

experiencia en la materia adecuado para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Dichos compuestos también incluyen fármacos reductores del colesterol, tales como estatinas (por ejemplo, simvastatina). Estos compuestos pueden ser administrados a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular seres humanos, como productos farmacéuticos en sí, en mezclas uno con el otro, o en la 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 vehículos se pueden mezclar según sea necesario con desintegrantes, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y similares utilizando técnicas convencionales conocidas en la materia.

Esta invención también proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una condición mejorada por la modulación de la actividad de la secretasa, el método comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” incluye, sin limitarse a, cualquier animal o animal modificado artificialmente que tiene un trastorno mejorado mediante 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
- 5 matemáticamente a partir de los resultados de estudios practicados en animales. Se conocen varios sistemas de suministro y pueden usarse 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, encapsulación en liposomas, micropartículas y microcápsulas:
- 10 Si no se suministra directamente al sistema nervioso central, preferentemente el cerebro, es ventajoso seleccionar y/o modificar los métodos de administración de tal manera que permita que el compuesto farmacéutico cruce la barrera sanguínea cerebral.
- Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, intradérmico,
- 15 intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural y otras vías orales.
- Los compuestos pueden ser administrados por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión, por inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos y pueden ser administrados juntos
- 20 con otros agentes biológicamente activos.
- La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central mediante cualquier vía adecuada, que incluye inyección

intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya. La administración pulmonar también puede ser empleada, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la

5 formulación con un agente de aerosol.

Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de la Fórmula I pueden ser suministrados en 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

10 pueden ser suministrados a través de un sistema de suministro controlado. En una modalidad, se puede usar 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, los materiales poliméricos pueden usarse (Ranger and Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23, 61; Levy y

15 otros, (1985) Science 228, 190; During y otros, (1989) Ann. Neurol. 25, 351; Howard y otros, (1989) J. Neurosurg. 71, 858). Aún, en otra modalidad, se puede colocar un sistema de suministro controlado en proximidad al destino terapéutico, es decir, el cerebro, de ese modo se requiere únicamente una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, 1984, en: Medical Applications of Controlled Release, más

20 arriba, vol. 2, 115). Otros sistemas de suministro controlados se discuten en la revisión por Langer (1990, Science 249, 1527).

Con el propósito de seleccionar una forma de administración apropiada, la persona con experiencia en la materia también considerará vías de administración que hayan sido seleccionadas por otros fármacos anti-Alzheimer conocidos.

Por ejemplo, Aricept/Donepezil y Cognex/Tacrina (todos inhibidores de acetilcolinesterasa) han sido suministrados de forma oral, Axura/Memantine (un antagonista del receptor NMDA) han sido presentados como tabletas/líquidos y como una solución intravenosa.

Además, la persona con experiencia en la materia tomará en cuenta los datos disponibles con respecto a las vías de administración de los miembros de la familia NSAID en ensayos clínicos y otros estudios que investigan su efecto en la enfermedad de Alzheimer.

Con el fin de seleccionar la dosificación, la persona con experiencia en la materia escogerá aquella que ha mostrado no ser tóxica en estudios preclínicos y/o clínicos y que puede estar de acuerdo con los valores dados de antemano, o que pueden desviarse de éstos.

La dosis precisa a utilizar en la formulación también dependerá de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y se debe decidir de acuerdo con el criterio del médico y cada circunstancia del paciente. Sin embargo, los rangos de dosificación adecuados para administración intravenosa son generalmente aproximadamente 20-500 microgramos de compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los rangos de dosificación adecuados para administración intranasal son generalmente aproximadamente 0,011 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Las dosis eficaces pueden ser

extrapoladas a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo animal o in vitro.

Un modelo animal ilustrativo es la cepa de ratón transgénico “Tg2576” que contiene una forma APP695 con la doble mutación KM670/671NL. Para

5 referencia véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 5.877.399 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. 56, 965; Lehman y otros, (2003) Neurobiol. Aging 24, 645.

10 Los datos sustanciales de diversos estudios están disponibles para la persona con experiencia en la materia, los cuales enseñan a la persona con experiencia en la materia a seleccionar la dosificación apropiada para el régimen terapéutico escogido.

15 Numerosos estudios han sido publicados en los cuales se describen los efectos de las moléculas en la actividad de la γ -secretasa. Los estudios ilustrativos se encuentran 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 usado solo o como parte de un grupo sustituyente, por ejemplo, “alquenil(aril) de C_{1-4} ” se refiere a un radical hidrocarbónico monovalente parcialmente insaturado de cadena recta o ramificada que tiene al

menos un enlace doble carbono-carbono, en el cual el doble enlace se deriva mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes de una molécula original de alquilo y el radical se deriva mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono. Los átomos pueden ser orientados alrededor del doble enlace ya sea en la conformación *cis* (Z) o *trans* (E). Los radicales alquénilos típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, alilo (2-propenilo), butenilo y similares. Los ejemplos incluyen grupos alquénilo de C₂₋₈ o alquénilo de C₂₋₄.

El término “C_{a-b}” (en donde *a* y *b* son enteros que hacen referencia a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alquénilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en la cual el alquilo aparece como una raíz de prefijo 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 “alquil” se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de más de 12 átomos de carbono, preferentemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique de cualquier otra forma, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentil, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

El término “heteroarilo” se refiere a sistemas de anillo aromático mono o bicíclicos de 5 a 7 miembros o de 8 a 10 miembros, cualquiera de los cuales puede consistir de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S en donde los átomos de

nitrógeno y sulfuro pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

Algunos 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 de la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un solo átomo de carbono o átomo de anillo de carbono. Los radicales de heterociclilo típicos incluyen 2*H*-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (conocido también como 4,5-dihidro-1*H*-
- 10 imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo y similares.

El término “sustituido”, se refiere a una molécula de núcleo en la cual uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con una o más porciones de radical

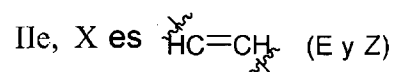
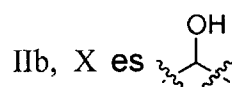
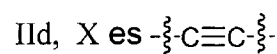
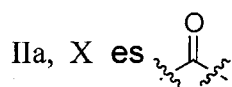
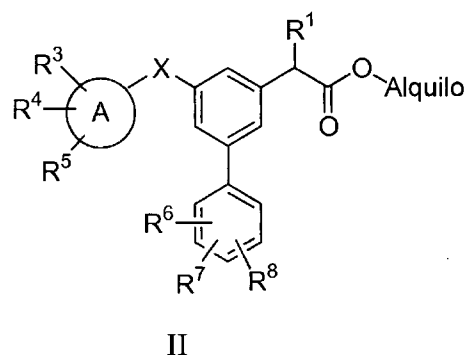
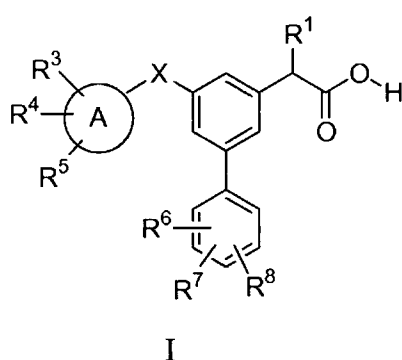
- 15 funcional. La sustitución no se limita a una molécula de núcleo, pero también puede ocurrir en un radical sustituyente, en donde el radical sustituyente se convierte en un grupo de enlace.

DESCRIPCIÓN DE SÍNTESIS GENERAL

- 20 La siguiente descripción es únicamente para propósitos ilustrativos y de ninguna manera limita la invención.

Los compuestos de la Fórmula I, en donde X, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se definen como en la Fórmula I, y R⁹ es H, pueden obtenerse por hidrólisis de ésteres

- II bajo condiciones estándar de hidrólisis ácidas o básicas, que incluyen la reacción con NaOH, a temperatura ambiente, por varias horas, en una mezcla de disolvente apropiada, tal como agua, tetrahidrofurano (THF), y metanol o etanol. Para propósitos ilustrativos, los ésteres II se muestran con R⁹ como alquilo, pero aquellos con experiencia en la materia reconocerán que la hidrólisis de ésteres funcionará para todos los R⁹ como se definió en la Fórmula I.



- 10 Los compuestos de la Fórmula IIa, en donde X es un grupo carbonilo pueden obtenerse mediante el acoplamiento de compuestos IIIa o IIIb con ácidos arilborónicos y monóxido de carbono en la presencia de catalizadores de Pd(II), tales como Pd(dppf)₂Cl₂ y carbonato de potasio y yoduro potásico a una temperatura elevada (60 a 150 grados Celsius).

Los compuestos de la Fórmula IIb pueden prepararse mediante la reducción de compuestos IIa con agentes de reducción de hidruro, tales como borohidruro sódico. Alternativamente, los compuestos IIb pueden prepararse mediante la adición de reactivos de Grignard o reactivos de litio ($R^9 MgX$ o $R^9 Li$) a

5 compuestos IIa bajo las condiciones generales para la alquilación de cetonas.

Los compuestos de la Fórmula IIc, IId y IIf pueden prepararse mediante el acoplamiento de los compuestos IIIa o IIIb con ácidos borónicos de aril acetileno bajo condiciones de acoplamiento Susuki, por ejemplo, en carbonato de sodio acuoso en DME en la presencia de $Pd(PPh_3)_4$ a una temperatura elevada (60 a 10 180 grados Celsius).

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula IIc, IId y IIf pueden prepararse mediante el acoplamiento de los compuestos IIIa o IIIb con cloruros de arilo, vinilo con zinc o cloruro arilmetileno con zinc bajo las reacciones de acoplamiento Nigishi, por ejemplo, en THF en la presencia de una cantidad

15 catalítica de $Pd(dppf)_2Cl_2$.

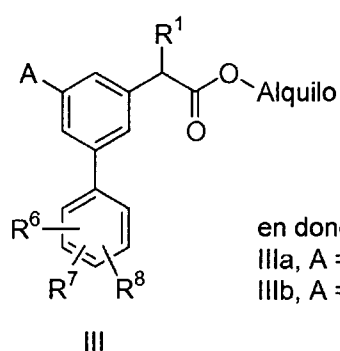
Los compuestos de la Fórmula IIf pueden obtenerse mediante la reducción de compuestos IId y IIf bajo las condiciones de hidrogenación catalítica usando Pd-C, óxido de platino, u otros catalizadores.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula IIc pueden prepararse a partir de 20 la reducción de alcohol IIb con trimetilsilano en TFA-THF o hidrogenación catalítica en un medio ácido.

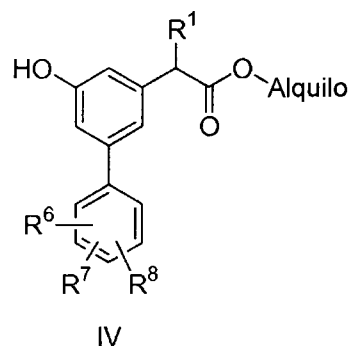
Los compuestos de la Fórmula IIIa pueden obtenerse a partir de la reacción de fenoles IV con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en la presencia de una

base, tal como piridina, o trietilamina a 0 °C. Los compuestos intermedios IIIb pueden obtenerse a partir de las reacciones de fenoles IV con HCl, o HBr, o HI concentrados a una temperatura elevada (que varía de 25 a 120 °C).

Alternativamente, los compuestos IIIb pueden obtenerse bajo condiciones moderadas mediante el tratamiento de los triflatos IIIa correspondientes con pinacoborano en dioxano en la presencia de trietilamina catalizada con PdCl₂ para dar ésteres de boronato de pinacol que son luego tratados con haluro de cobre (II) en metanol-agua, procedimiento descrito por Nesmejanow y otros, (Chem Ber. **1960**, 2729). Los ésteres de pinacolboronato mencionados anteriormente podrían hacerse reaccionar con NaI en THF acuoso en la presencia de cloramina-T para dar yoduro de arilo descritos by J. W. Huffman y otros, (Synthesis, **2005**, 547).



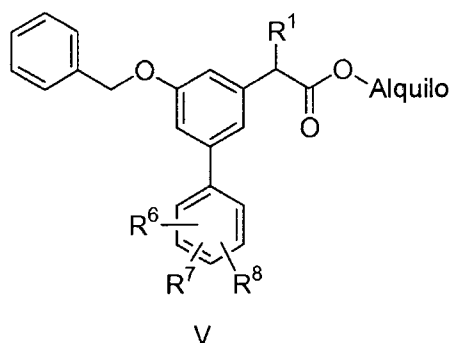
en donde:
IIIa, A = OTf
IIIb, A = Br, Cl, I



15

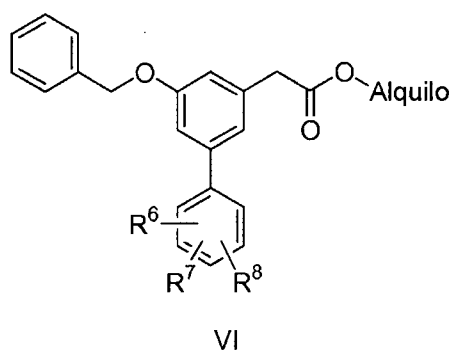
El compuesto IV puede prepararse mediante la desbenzilación del compuesto V mediante hidrogenación en alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH en la presencia de Pd-C. La desbenzilación también puede lograrse con otros

métodos, tales como BBr_3 en DCM, NaCN en DMSO/ 120-200 °C o LiCl en DMF/ 120-200 °C.

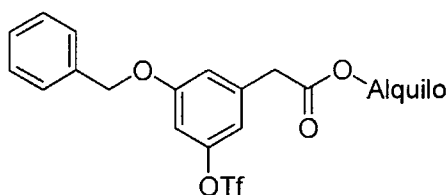


5

El compuesto V puede prepararse de la alquilación del compuesto VI con haluros de alquilo o alquenilo. El tratamiento de compuestos VI en THF u otro disolvente aprótico con una base, por ejemplo, bis(trimetilsilil) amida de litio, bis(trimetilsilil) amida de sodio, o diisopropilamida de litio a -78 °C, seguido mediante la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o alquenilo, produce el compuesto V alquilado.

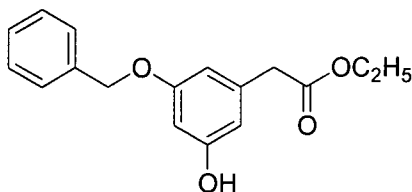


- Alternativamente, los compuestos VI pueden prepararse a partir de los compuestos VII a través de una reacción de acoplamiento con ácidos arilborónicos bajo las condiciones Suzuki de carbonato de sodio acuoso en DME en la presencia de $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Alternativamente, los triflatos pueden convertirse a ésteres de boronato bajo las condiciones descritas anteriormente y luego pueden acoplarse con bromuros de arilo o cloruros de arilo para dar compuestos VI.



VII

- Los compuestos VII intermedios de triflato pueden prepararse a partir de los compuestos VIII con anhídrido de trifluorometanosulfónico en DCM en la presencia de un equivalente de piridina a 0 °C.

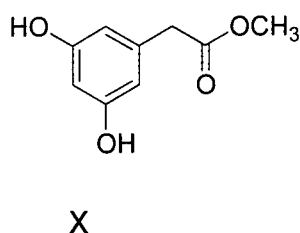
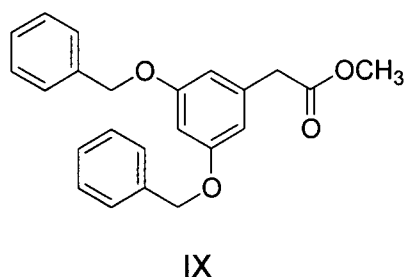


VIII

15

El compuesto VIII intermedio puede prepararse a partir de la mono-desbenzilación del compuesto IX. La mono-desbenzilación selectiva del

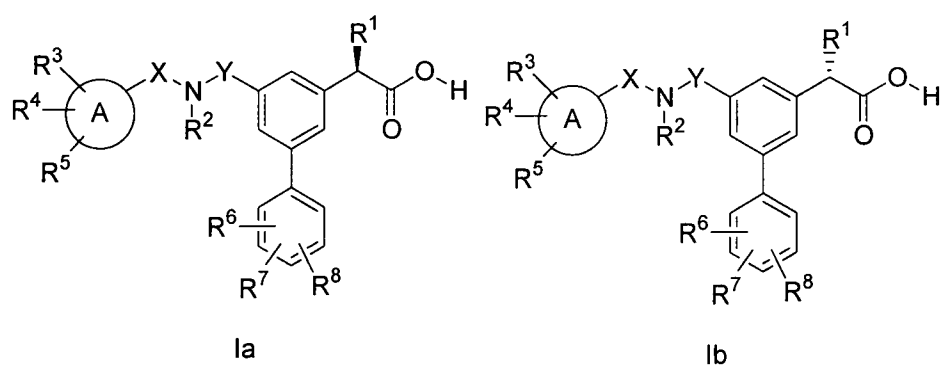
compuesto IX puede lograrse mediante la hidrogenólisis del compuesto IX en etanol o metanol con la adición de 1,1 equivalentes de base, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en la presencia de un catalizador de Pd-C en un agitador Parr. Se deja que la reacción continúe hasta que se haya consumido un equivalente de hidrógeno



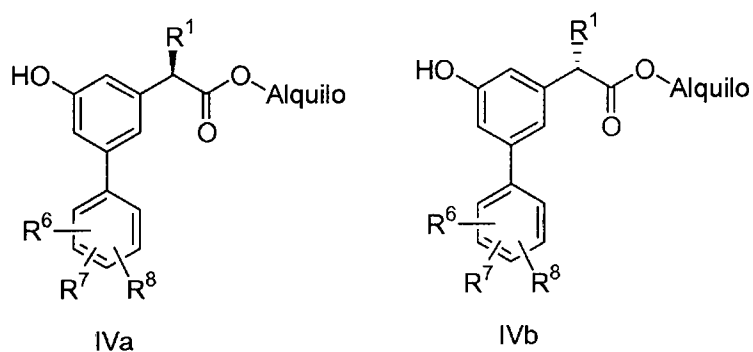
El compuesto intermedio IX puede prepararse fácilmente a partir de la reacción de metil éster del ácido 3,5 dihidroxifenil acético, compuesto X, (comercialmente disponible) con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula I tienen un centro α quiral al grupo carboxílico y pueden existir como uno de los dos enantiómeros (o una mezcla de éstos, en donde un exceso enantiomérico puede o no estar presente). Se muestran los enantiómeros Ia (R enantiómero) y Ib (S enantiómero). Los enantiómeros puros Ia y Ib pueden obtenerse mediante separación quiral utilizando columnas quirales. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden separarse por resoluciones a través de la formación de sales aminas quirales mediante recristalización fraccionada. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden obtenerse a partir de la resolución cinética

del racemato de los ésteres correspondientes utilizando enzimas lipasa, por ejemplo, lipasa Ak Amano, lipasa PS Amano, lipasa A Amano, lipasa M Amano, lipasa F-15 Amano, lipasa G Amano (de Biocatalytics Inc) en solventes orgánicos acuosos, por ejemplo, DMF, DMSO, éter etílico-t-butilo acuosos o soluciones acuosas triton X-100.

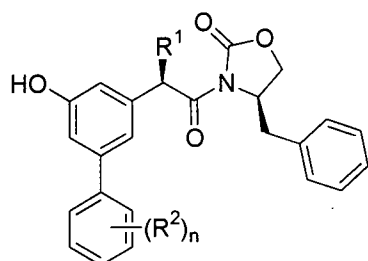


Alternativamente, los compuestos de la Fórmula Ia y Ib pueden prepararse a partir de síntesis quiral. Los compuestos de la Fórmula Ia y Ib pueden obtenerse a partir de las reacciones que empiezan con compuestos fenólicos quirales IVa y IVb como se describió anteriormente.

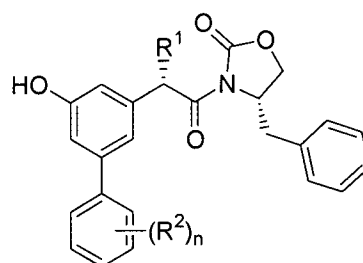


Los compuestos quirales IVa y IVb pueden obtenerse a partir de la remoción de los grupos auxiliares quirales a partir de los compuestos XIIIa y XIIIb respectivamente, con peróxido de hidrógeno/hidróxido de litio en THF acuoso, seguido por esterificación.

5



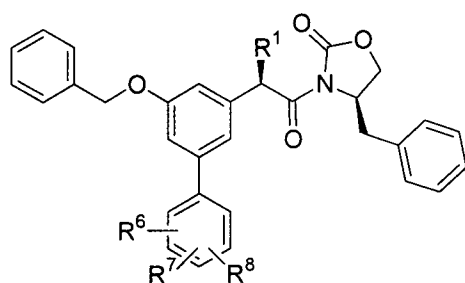
XIIIa



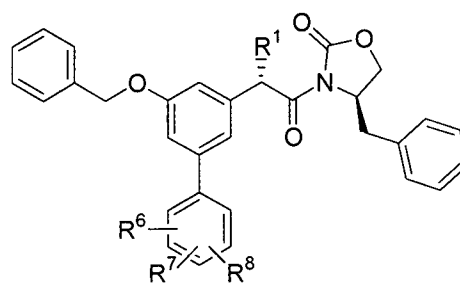
XIIIb

Los compuestos XIIIa y XIIIb pueden prepararse mediante debenzilación de los compuestos XIVa y XIVb respectivamente mediante la hidrogenación en un solvente de alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH, en la presencia de Pd-C.

10



XIVa



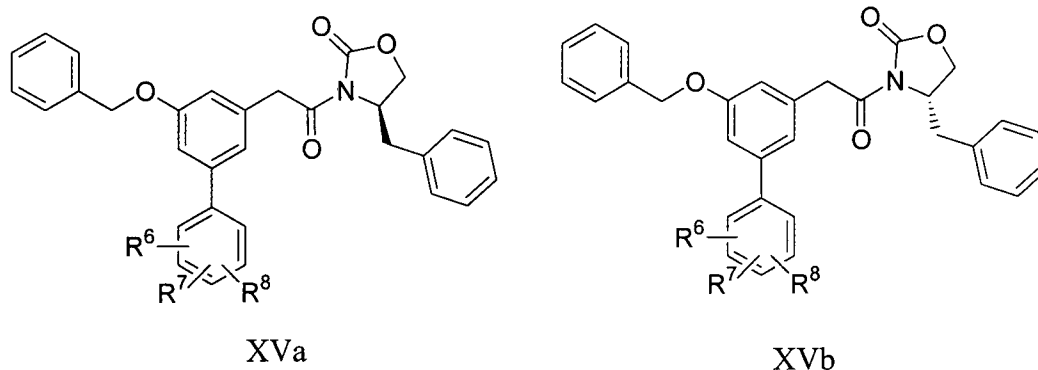
XIVb

Los compuestos XIVa y XIVb pueden prepararse a partir de la alquilación de los compuestos XVa y XVb respectivamente con un bromuro de alquilo adecuado,

15

que incluye bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo para introducir el grupo R^1 en el átomo de carbono α al grupo carboxílico. Los tratamientos de los compuestos XVa y XVb en THF o en otros disolventes apróticos con bases, por ejemplo, bis(trimetilsilil) amida de litio, bis(trimetilsilil) amida de sodio, o

5 diisopropilamida de litio a -78°C , seguidos por la adición de electrófilos, bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo darán compuestos alquilados XIVa y XIVb respectivamente.



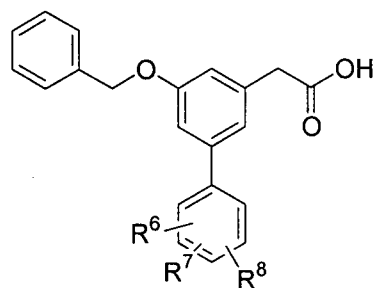
10

Los compuestos XVa y XVb pueden prepararse mediante el acoplamiento de intermedios XVI ya sea con R-isómero de 4-bencilo-oxazolidina-ona (XVIIa) o con el S-isómero de 4-bencilo -oxazolidina-ona (XVIIb) mediante los procedimientos de Evans. Los intermedios XVI pueden reaccionarse con cloruro

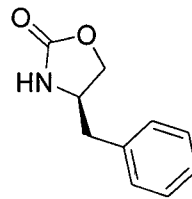
15 de pivaloyl, cloruro de oxalilo o cloroformiato de isopropilo en THF en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina o N-metilmorfolina, para generar los cloruros de ácido o anhídridos mezclados que luego son reaccionados con la sal de litio de XVIIa o XVIIb en THF.

Alternativamente, otros grupos auxiliares quirales también pueden usarse para la síntesis quiral de los compuestos IVa y IVb, por ejemplo, pseudoefedrina vía las condiciones de A. G. Myers (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361-9362). Por ejemplo, el tratamiento ya sea de los cloruros como de los anhídridos de ácido

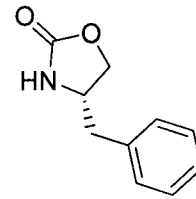
5 carboxílico con (+) o (-) pseudoefedrina dará los compuestos XVIIIa y XVIIIb. Luego, las amidas se tratan con una base fuerte, por ejemplo, amida de litio diisopropilo en la presencia de cloruro de litio, seguidas por la adición de agente alquilante para producir los productos alquilados XIXa y XIXb correspondientes.



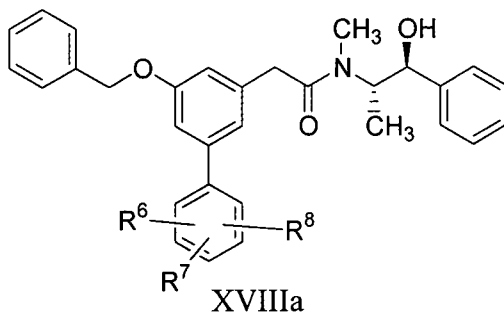
XVI



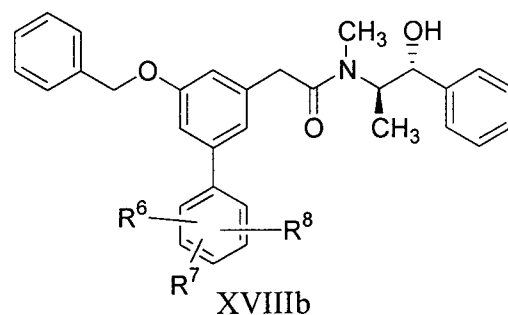
XVIIa



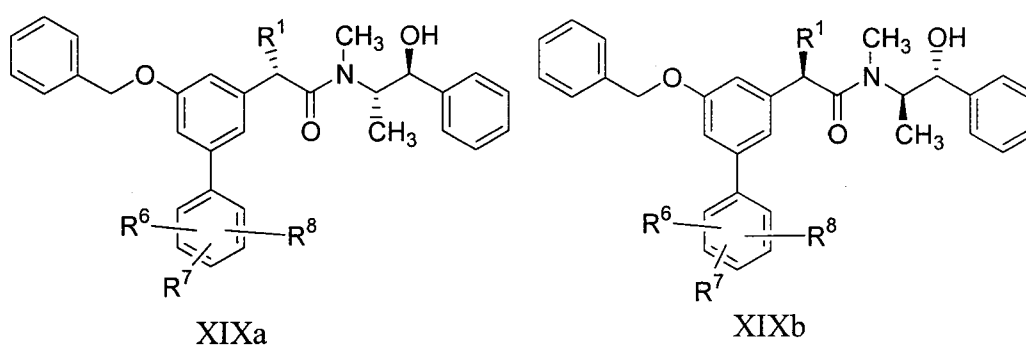
XVIIb



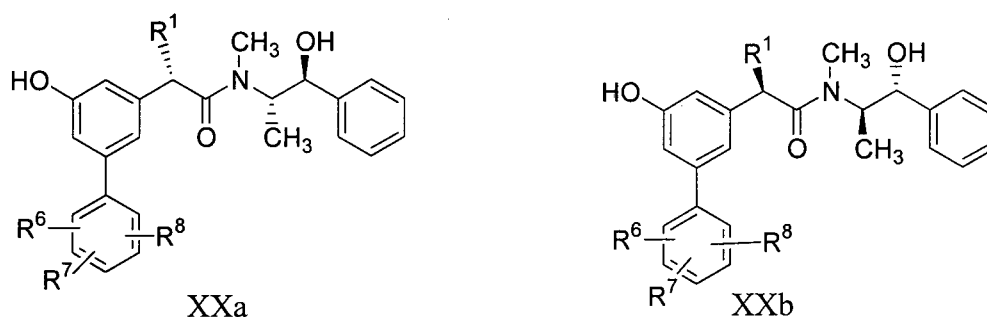
XVIIIa



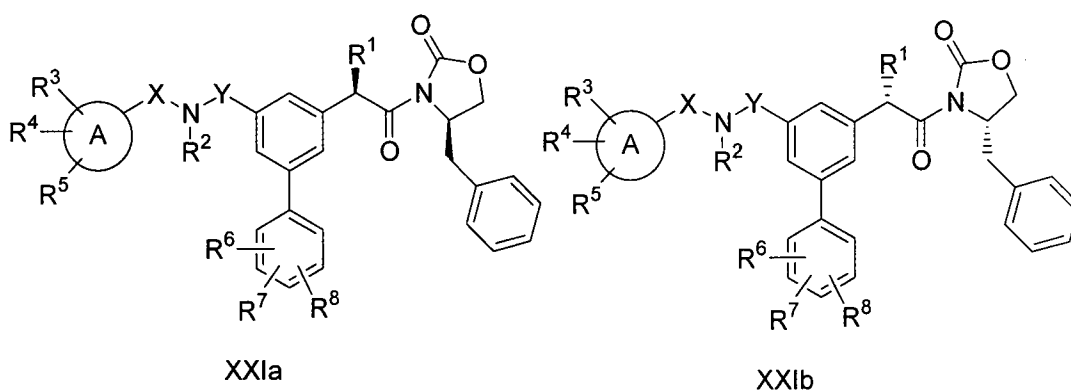
XVIIIb



Los compuestos quirales fenólicos IVa y IVb también pueden prepararse a partir de los compuestos XIXa y XIXb mediante la eliminación de la pseudoefedrina auxiliar quiral en solución acuosa de ácido sulfúrico y seguidos por el tratamiento de BBr₃ / DCM para eliminar el grupo protector bencilo.

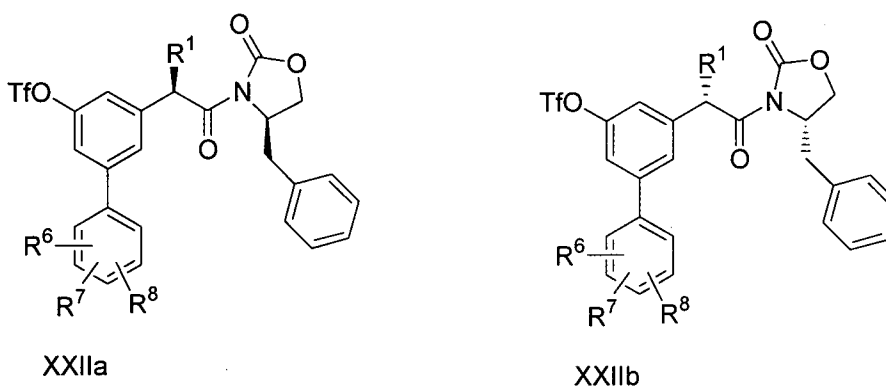


10 Alternativamente, los compuestos quirales fenólicos XIIIa, XIIIb, XXa y XXb pueden servir como intermedios quirales para la preparación de los compuestos quirales de la Fórmula Ia y Ib. Los grupos auxiliares quirales luego se eliminan en la fase final de la síntesis bajo condiciones descritas anteriormente.



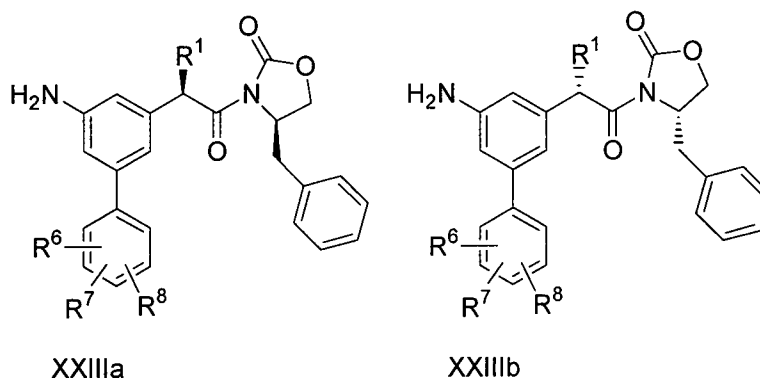
Los compuestos XXIa y XXIb pueden prepararse a partir de los compuestos quirales fenólicos XIIIa y XIIIb bajo las condiciones similares anteriormente mencionadas. Por ejemplo, los compuestos triflatos XIIa y XIIb, preparados a partir de los compuestos fenólicos XIIIa y XIIIb mediante la reacción con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

10



Bajo condiciones similares, los compuestos XXIIIa y XXIIIb pueden prepararse a partir de los compuestos XIIa y XIIb mediante la reacción con imina de

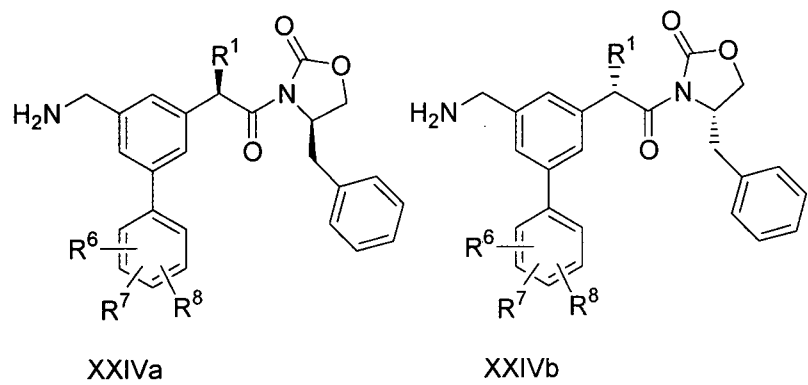
benzofenona en la presencia de trifenilfosfina y una cantidad catalítica de paladio de tetrakis(trifenilfosfino) (0) como se menciona anteriormente. La aminación reductiva de los compuestos XXIIIa y XXIIIb con carboxialdehidos de arilo o heteroarilcarboxialdehidos y seguida de la alquilación del nitrógeno vía la aminación reductiva o alquilaciones de halogenuro de alquilo y luego la eliminación de los grupos auxiliares quirales con hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en THF acuoso da compuestos quirales Ia y Ib.



10

Alternativamente, los compuestos XXIVa y XXIVb pueden prepararse a partir de XXIIa y XXIIb como se describe anteriormente usando cianuro de zinc y paladio de tetraquitrifenilfosfina seguida de la reducción de los compuestos de ciano con óxido de platino en un medio de alcohol ácido. Los compuestos amina quirales XXIVa y XXIVb pueden usarse para preparar los compuestos objetivos finales de la Fórmula Ia y Ib en vías similares como se describe previamente.

15



Procedimientos sintéticos

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte al menos que se
5 especifique de cualquier otra forma. Los espectros NMR se obtuvieron en un
Bruker dpx400. LCMS se llevó a cabo en un Agilent 1100 usando un ZORBAX®
SB-C18, 4,6 x 75 mm, columna de 3,5 micras para el Método A. El flujo de
columna fue 1 ml/min y los disolventes usados fueron agua y acetonitrilo (0,1 %
TFA) con un volumen de inyección de 10 ul. Las longitudes de onda fueron 254 y
10 210 nm. Los métodos se describen más abajo:

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

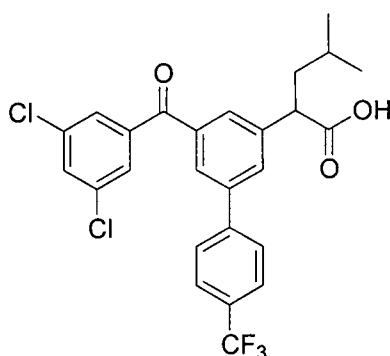
Abreviaturas

Ac	Acetilo
d	Doublet
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano

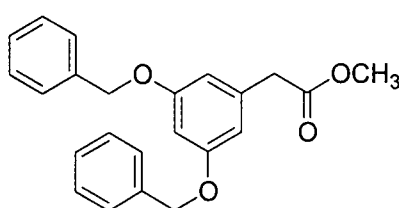
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
e.e.	Exceso enantiomérico
Eq	Equivalentes
Et	Etil
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
l	Litro
LCMS	Cromatografía en líquido – espectrometría de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
Me	Metilo
min	Minuto
mol	Mol
NMR	Resonancia magnética nuclear
q	Cuarteto
RT	Tiempo de retención
S	Singulete
sat	Saturado
T	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1

Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-benzoil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-etil-pentanoico



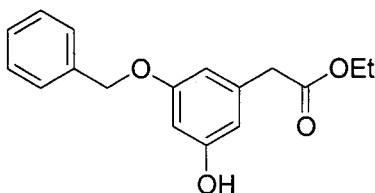
a) ácido metil éster de (3,5-bis-benciloxi-fenilo)-acético



5

Una mezcla de ácido metil éster de (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (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 se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se vertió en una mezcla de 1,5 L de agua helada con agitación. El precipitado se obtuvo mediante filtración y lavado con heptano sucesivamente para eliminar el bromuro de bencilo para obtener el compuesto base (123,7 g) como un sólido marrón que fue secado 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.

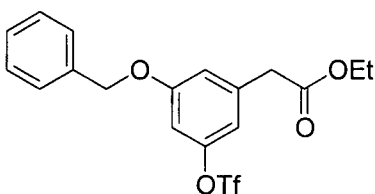
b) ácido etil éster de (3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético



- 5 Una solución de ácido metil éster de (3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético (50 g, 1,38 mol) y NaOH (6,6 g, 1,65 mol) en 1 L de EtOH en la presencia de 10 % de Pd-C se hidrogeno en un agitador Parr hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. La mezcla se alcalinizo con HCl concentrado y luego el catalizador y disolvente se removieron para dar un residuo de aceite. El producto crudo se
- 10 purificó mediante cromatografía en columna gel de sílice ISCO (ISCO) usando EtOAc-heptano como eluyente (gradiente de 10 % a 75 % de EtOAc) para obtener 25 g de (65 % rendimiento) del 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), 7,207,35(m, 5H); calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (M+H) 287,3, encontrado 287.

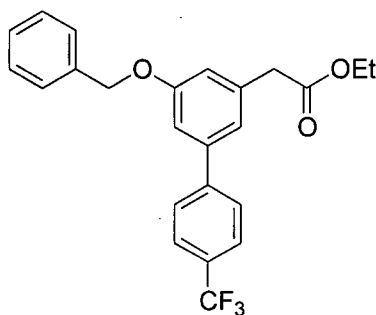
15

c) ácido etil éster de (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético



Se adiciona piridina (62,5 ml, 0,78 mol) a una solución de ácido etil éster de 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético (74,4 g, 0,26 mol) en diclorometano (700 ml). Se enfría la mezcla a 0 °C. A esta solución fría, se adiciona anhídrido trifluorometanosulfónico (65,6 ml, 0,39 mol), por 1,5 horas, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C y se agita por un periodo adicional de 0,5 horas a 0 °C. Esta mezcla de reacción se vertió a una mezcla de 1 N HCl (420 ml), y hielo húmedo (105 g) y agitó por 0,5 horas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución NaHCO₃ acuosa saturada (2 x 100 ml) y saladar (2 x 100 ml). Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y concentraron *al vacío* para recibir un líquido rojizo (108 g) que continuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. Calculado para C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) 419,07, encontrado 419,1.

d) Ácido etil éster de (5-benciloxi-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il)-acético

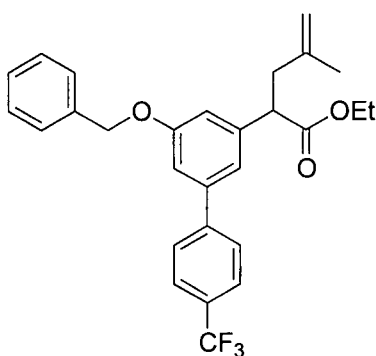


Una mezcla de ácido etil éster de (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético (108 g, 0,26 mol), ácido 4-(trifluorometilo)fenilborónico (55,6 g, 0,29 mol), 1,2-dimetoxietano (1,1 L) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 129 ml, 0,26 mol) se agitó

mecánicamente mientras se purgaba con N_2 a temperatura ambiente por 10 min. A este sistema, se adicionó $Pd(Ph_3)_4$ (480 mg, 0,42 mmol) y calentó para reflujo (95 °C) por 2,5 horas. La mezcla marrón rojiza se diluyó con EtOAc (0,5 L) y lavó con solución $NaHCO_3$ saturada acuosa (3 x 200 ml) y saladar (2 x 200 ml). La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró *al vacío*. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna ISCO para obtener ácido etil éster de (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (107 g, 100 %).

^1H -NMR ($CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{21}F_3O_3$ (M+H) 415,14, encontrado 415,2.

e) ácido etil éster 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enóico

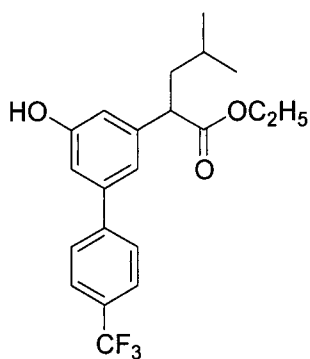


Una solución de compuesto **1d** (4,9 g, 11,8 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se adicionó gota a gota $Li[N(SiMe_3)_2]$ (1N en THF, 14,2 ml, 14,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a -78 °C y luego 3-bromo-2-metil-propeno (1,25 ml

12,4 mmol) se adicionó gota a gota. La solución se calentó lentamente a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y agitó a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 0,5 horas. La reacción se templó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánico se secaron (Na_2SO_4), concentraron y purificaron mediante compuesto dado por cromatografía en columna 1e (5,1 g, 92 %) como un aceite claro; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-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.

10

f) ácido etil éster de 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico



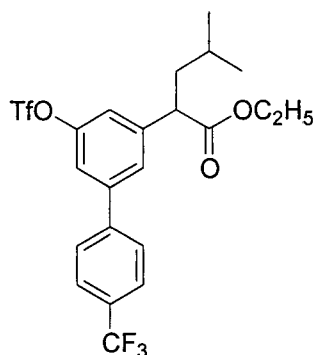
15

Una mezcla del compuesto **1e** (5,1 g, 10,9 mmol), 10 % Pd/C (500 mg) en EtOH (50 ml) se hidrogeno bajo H_2 (275,8 kPa (40 psi)) en un agitador Parr por 20 horas. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para obtener el compuesto base (4,2 g, 100 %)

como un aceite claro; ^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-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 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H)

5 381,16, encontrado 381.

g) ácido etil éster de 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico



10

A una solución de compuesto **1f**, ácido etil éster de 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico, 2,8 g, 7,36 mmol) y N-fenil-bis-

(trifluorometanosulfonimida) (3,16 g, 8,83 mmol) en THF (30 ml) bajo N_2 se

15 adicionó Et_3N (2,05 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se

concentró y purificó mediante cromatografía en columna para obtener el

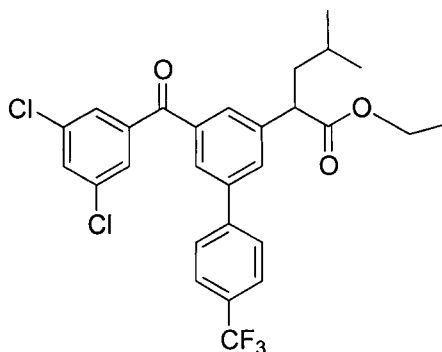
compuesto base (3,7 g, 98 %) como un aceite espeso sin color; ^1H NMR

(400 MHz, CHLOROFORM-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 $C_{22}H_{22}F_6O_5S$ (M+H) 513,11, encontrado 513.

5

h) ácido etil éster de 2-[5-(3,5-dicloro-benzoilo)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



10

Se calentó por 24 horas una mezcla del compuesto **1g** (100 mg, 0,195 mmol), ácido 3,5-dicloro-fenil-borónico (63 mg, 0,33 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (14,3 mg, 0,020 mmol), K_2CO_3 (81 mg, 0,585 mmol) y KI (97 mg, 0,585 mmol) en anisol (2 ml) a 85 °C bajo una atmósfera CO usando un globo lleno de gas CO.

- 15 Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se particionó entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), concentró y purificó mediante cromatografía en columna para obtener un éster etílico intermedio.

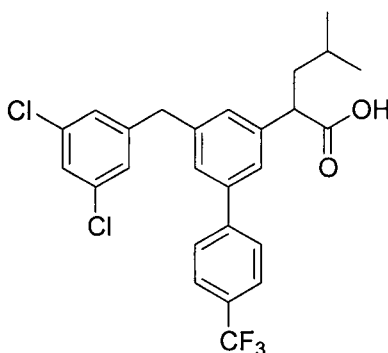
i) ácido de 2-[5-(3,5-dicloro-benzoilo)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se agitó por 18 horas y concentró una mezcla del intermedio anterior y NaOH (2N en H₂O, 0,147 ml, 0,294 mmol) en THF-MeOH (0,6 ml-0,6 ml). Se

- 5 adicionaron CH₂Cl₂ y agua y se alcalinizó la mezcla con 1N HCl. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuoso con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna para obtener 45 mg (45 %, 2 pasos) del compuesto h como un sólido blanco; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,96 (dd, J=6,60, 1,47 Hz, 6 H), 1,53 (ddd, J=13,57, 6,72, 6,60 Hz, 1 H), 1,77 (ddd, J=13,82, 7,70, 6,36 Hz, 1 H), 2,00 (dt, J=13,51, 7,67 Hz, 1 H), 3,88 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 6 H), 7,83 - 7,88 (m, 2 H), 7,95 - 7,98 (m, 2 H); calculado para C₂₆H₂₁Cl₂F₃O₃ (M+H) 509,08, encontrado 509,1.
- 10

15 **Ejemplo 2**

Ácido de 2-[5-(3,5-dicloro-benzoilo)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

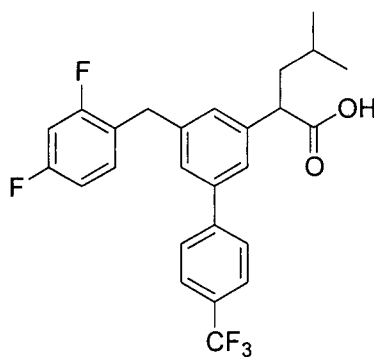


Una mezcla del compuesto **1g** (50 mg, 0,098 mmol), cloruro de zinc de 3,5-dicloro-bencilo (0,5M in THF, 0,588 ml, 0,294 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (7,2 mg, 0,0098 mmol) en THF (1,5 ml) se desgasificó con N₂ por 6 min y calentó a 120 °C bajo irradiación de microondas (300W, 1723,7 kPa (250 psi)) para 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se particionó entre EtOAc y solución saturada NH₄Cl. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), concentró y purificó mediante cromatografía en columna para obtener un éster etílico intermedio.

El éster intermedio anterior se hidrolizó siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis del **Ejemplo 1**, paso (2) para obtener el compuesto base; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,84 (dd, J=6,48, 3,30 Hz, 6 H), 1,39 (ddd, J=13,57, 6,72, 6,60 Hz, 1 H), 1,58 - 1,65 (m, 1 H), 1,83 - 1,91 (m, 1 H), 3,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 7,12 (d, J=1,71 Hz, 2 H), 7,16 - 7,19 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 4 H); calculado para C₂₆H₂₃Cl₂F₃O₂ (M+Na) 517,1, encontrado 517,0.

Ejemplo 3

Ácido de 2-[5-(2,4-Difluoro-bencilo)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con

5 cloruro de 2,4-difluoro-bencilo-zinc bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**;

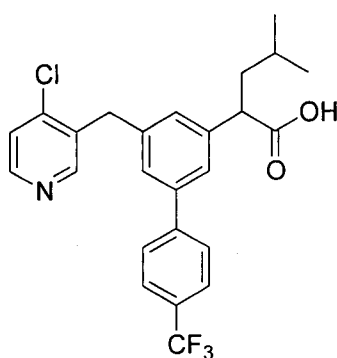
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,75 - 0,85 (m, 6 H), 1,37 (dt, $J=13,39, 6,63$ Hz, 1 H), 1,54 (ddd, $J=13,69, 7,21, 6,97$ Hz, 1 H), 1,85 (ddd, $J=13,51, 7,52, 7,34$ Hz, 1 H), 3,60 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 6,73 - 6,84 (m, 2 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 4 H); calculado para C₂₆H₂₃F₅O₂

10 (M+Na) 485,16, encontrado 485,1.

Ejemplo 4

Ácido 2-[5-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

15



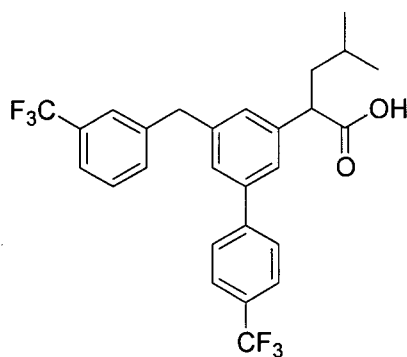
Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con

5 cloruro de zinc de 4-cloro-piridil-3-metil bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (td, *J*=7,34, 1,96 Hz, 6 H), 1,40 (ddd, *J*=13,33, 6,60, 6,48 Hz, 1 H), 1,49 - 1,57 (m, 1 H), 1,87 (ddd, *J*=13,27, 8,50, 7,09 Hz, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 5 H) 8,20 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H); calculado para C₂₅H₂₃ClF₃NO₂ (M+H) 462,14, encontrado 462,1.

10

Ejemplo 5

Ácido de 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-bencilo)-bifenil-3-il]-pentanoico



Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido 4-

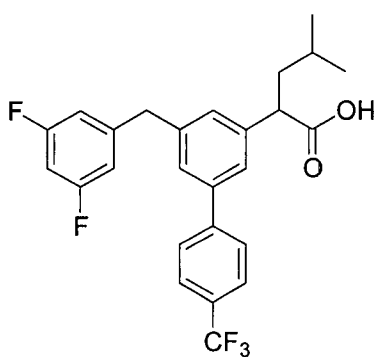
metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con

Ejemplo 2; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,76 - 0,86 (m, 6 H), 1,36 (dt, $J=13,51, 6,82$ Hz, 1 H), 1,54 - 1,62 (m, 1 H), 1,80 - 1,91 (m, 1 H), 3,62 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 6 H), 7,64 (q, $J=8,56$ Hz, 4 H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 517,17, encontrado 517,2.

10

Ejemplo 6

Ácido de 2-[5-(3,5-difluoro-bencilo)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

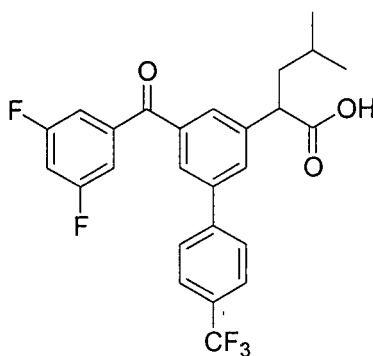


15

Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con cloruro de zinc de 3,5-difluorobencilo bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (dd, *J*=6,60, 3,18 Hz, 6 H), 1,37 - 1,41 (m, 1 H), 1,55 - 1,62 (m, 1 H), 1,86 (dd, *J*=7,70, 5,99 Hz, 1 H), 3,63 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 6,64 - 6,67 (m, 1 H), 6,75 (dd, *J*=8,56, 2,20 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,41 - 7,42 (m, 1 H), 7,62 - 7,65 (m, 2 H), 7,67 - 7,70 (m, 2 H); calculado para C₂₆H₂₃F₅O₂ (M+H) 463,16, encontrado 463,3.

10 Ejemplo 7

Ácido de 2-[5-(3,5-difluoro-benzoilo)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



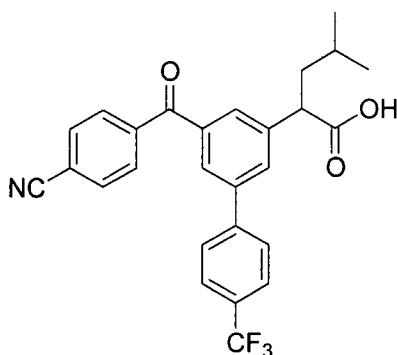
15

Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido 3,5-difluorofenilborónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (dd, *J*=6,60, 1,71 Hz, 6 H), 1,53 (dt, *J*=13,51, 6,82

Hz, 1 H), 1,69 - 1,79 (m, 1 H), 1,96 - 2,05 (m, 1 H), 3,88 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,39 (ddd, $J=12,35, 4,65, 2,32$ Hz, 2 H), 7,76 - 7,86 (m, 5 H), 7,92 - 8,00 (m, 2 H); calculado para $C_{26}H_{21}F_5O_3$ (M+Na) 499,14, encontrado 499,0.

5 Ejemplo 8

Ácido de 2-[5-(4-ciano-benzoilo)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



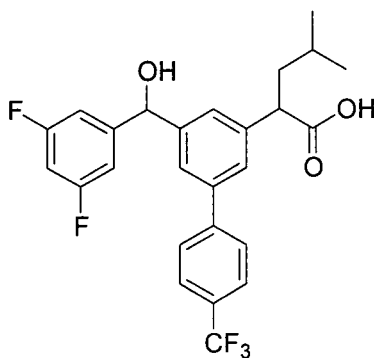
10

Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluórometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido 4-cianofenilborónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (dd, $J=6,60, 1,47$ Hz, 6 H), 1,50 - 1,57 (m, 1 H), 1,74 (dd, $J=13,82, 6,97$ Hz, 1 H), 2,02 (dd, $J=7,58, 5,87$ Hz, 1 H), 3,88 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 5 H), 7,91 - 7,97 (m, 6 H); calculado para $C_{27}H_{22}F_3NO_3$ (M+H) 466,16, encontrado 466,2.

15

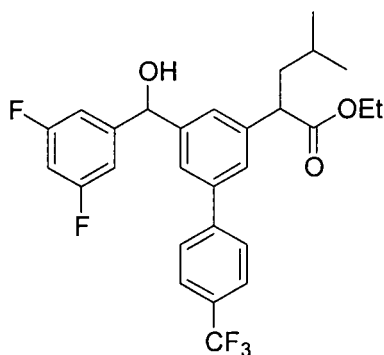
Ejemplo 9

Ácido de 2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



5

a) ácido etil éster de 2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



10

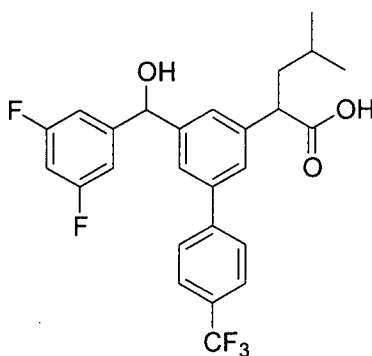
Al reemplazar ácido 3,5-diclorofenilborónico con ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el mismo procedimiento de un acoplamiento Suzuki como en la preparación del compuesto 1 h se obtiene un éster intermedio.

A una solución de las intermedias anteriores (10 mg, 0,02 mmol) en THF-EtOH

15 (0,5 ml – 0,5 ml) se adicionó NaBH₄ (1,1 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente por 4 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante el preparativo TLC para obtener el compuesto 9a; ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ ppm 0,77 - 0,87 (m, 6 H), 1,14 (t, $J=7,21$ Hz, 3 H), 1,36 - 1,46 (m, 1 H), 1,60 (dt, $J=13,76, 6,94$ Hz, 1 H), 1,94 (dt, $J=13,69, 7,70$ Hz, 1 H), 2,40 (dd, $J=6,36, 3,42$ Hz, 1 H), 3,64 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 5,78 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 6,63 (tt, $J=8,80, 2,32$ Hz, 1 H), 6,84 - 6,90 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 4 H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{O}_3$ ($M+\text{Na}$) 529,19, encontrado 529,2.

10 **b) ácido de 2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico**

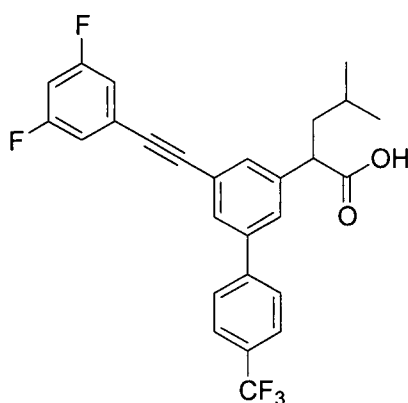


15 El intermedio anterior se hidrolizó siguiendo el mismo proceso de hidrolización como en el **Ejemplo 1** para obtener el compuesto base; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 6 H), 1,47 (dt, $J=13,45, 6,72$ Hz, 1 H), 1,68 (ddd, $J=13,69, 7,21, 6,97$ Hz, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H), 3,75 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 5,84

(s, 1 H), 6,79 (tt, $J=9,05, 2,20$ Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,57 (d, $J=17,12$ Hz, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 4 H).

Ejemplo 10

5 Ácido de 2-[5-(3,5-difluoro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

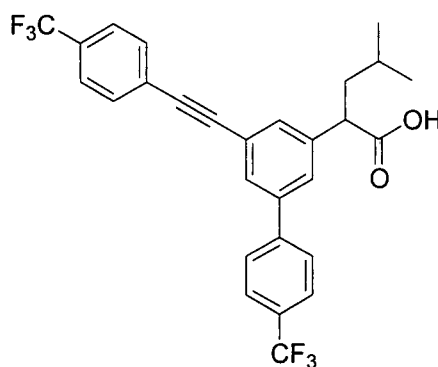


- 10 Una mezcla del compuesto **1g** (50 mg, 0,098 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6,9 mg, 0,0098 mmol) en Et_2NH (2 ml) se agitó bajo N_2 durante 20 min y se adicionó CuI (1 mg, 0,0049 mmol). Después de agitar durante 20 min, se adicionó 1-etinil-3,5-difluoro-benceno (40 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C por 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se
- 15 particionó entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), concentró y purificó mediante un preparativo TLC para obtener un éster etílico intermedio. El intermedio anterior se hidrolizó siguiendo el mismo proceso de hidrolización como en el **Ejemplo 1** para obtener el compuesto base; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,77 - 0,88 (m, 6 H), 1,43 (dt, $J=13,45, 6,72$ Hz, 1 H), 1,62 (ddd,

$J=13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1 H), 1,92 (dt, $J=13,63, 7,61$ Hz, 1 H), 3,69 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,58 (t, $J=1,71$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 5 H).

5 Ejemplo 11

Ácido de 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-feniletinil)-bifenil-3-il]-pentanoico



10

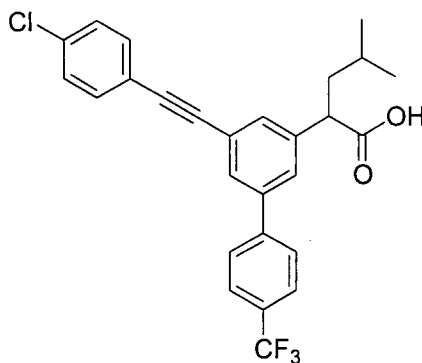
Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Sonogashira del ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 1-etinil-4-trifluorometil-benceno bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 10**;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,86 (dd, $J=6,60, 1,96$ Hz, 6 H), 1,44 (dt,

15 $J=13,45, 6,72$ Hz, 1 H), 1,62 (ddd, $J=13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H), 3,70 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,73 (m, 9 H).

Ejemplo 12

Ácido de 2-[5-(4-cloro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



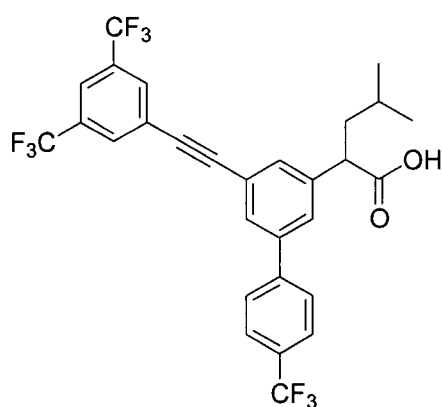
5

Se preparó el compuesto base desde un acoplamiento Sonogashira del ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 1-etinil-4-cloro-benceno bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 10**;

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,77 - 0,87 (m, 6 H), 1,43 (dt, *J*=13,39, 6,63 Hz, 1 H), 1,61 (ddd, *J*=13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1 H), 1,91 (dt, *J*=13,51, 7,67 Hz, 1 H), 3,68 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,37 - 7,46 (m, 3 H), 7,54 (t, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J*=1,47 Hz, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 4 H).

Ejemplo 13

Ácido de 2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



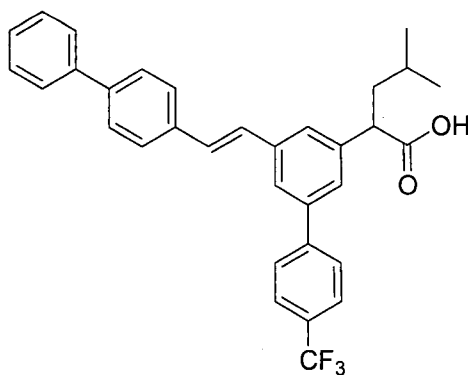
Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Sonogashira del ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio

- 5 **1g)** con 3,5-bis(trifluorometilo)-benceno bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 10**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,89 - 0,99 (m, 6 H), 1,53 (dt, *J*=13,51, 6,82 Hz, 1 H), 1,73 (ddd, *J*=13,76, 7,34, 7,03 Hz, 1 H), 2,02 (ddd, *J*=13,57, 7,83, 7,70 Hz, 1 H), 3,81 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,70 - 7,86 (m, 6 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 8,15 (s, 2 H).

10

Ejemplo 14

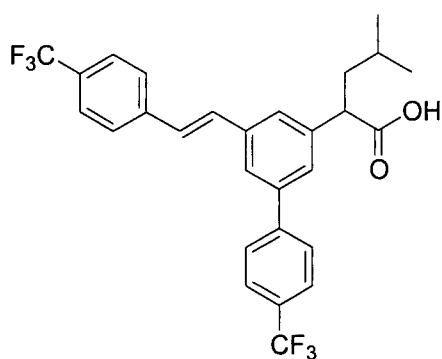
Ácido de 2-[5-(2-bifenil-4-il-vinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



Una mezcla del compuesto **1g** (60 mg, 0,117 mmol), ácido trans-2-(4-bifenil)-vinil-borónico (45 mg, 0,199 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (10 mg, 0,0117 mmol) y K₂CO₃ (32,3 mg, 0,234 mmol) en 1,4-dioxano-agua (0,8 ml – 0,8 ml) se calentó a 85 °C por 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se particionó entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), concentró y purificó mediante cromatografía en columna para obtener un éster etílico intermedio. El éster intermedio anterior se hidrolizó siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis del **Ejemplo 1**, paso (2) para obtener el compuesto base; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,88 - 0,99 (m, 6 H), 1,57 (dt, J=13,39, 6,63 Hz, 1 H), 1,74 (ddd, J=13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1 H), 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 3,80 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 3 H), 7,42 (t, J=7,58 Hz, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 7 H), 7,74 (d, J=9,05 Hz, 3 H), 7,78 - 7,84 (m, 2 H); calculado para C₃₃H₂₉F₃O₂ (M+H) 515,21, encontrado 515,2.

Ejemplo 15

Ácido de 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico



Se preparó el compuesto base desde un acoplamiento Nigishi del ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido

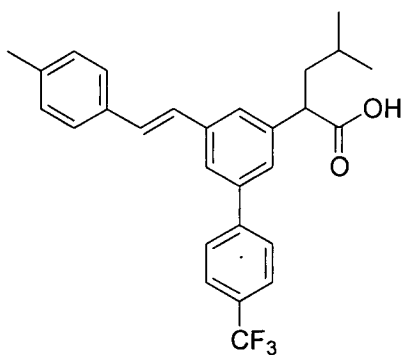
5 trans-2-(4-trifluorometilfenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el

Ejemplo 14; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,78 - 0,89 (m, 6 H), 1,47 (dt, $J=13,39, 6,63$ Hz, 1 H), 1,62 (ddd, $J=13,63, 7,09, 6,91$ Hz, 1 H), 1,91 - 1,98 (m, 1 H), 3,68 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=16,5$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H), 7,64 - 7,70 (m, 5 H), 7,75 - 7,78 (m, 2 H).

10

Ejemplo 16

Ácido de 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-vinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico

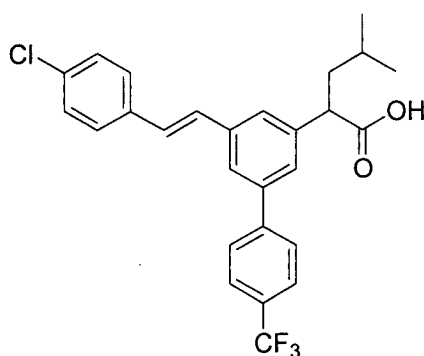


15

Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-metilfenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, *J*=6,60, 3,18 Hz, 6 H), 1,46 (dt, *J*=13,39, 6,63 Hz, 1 H), 1,63 (ddd, *J*=13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 3,68 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 4 H), 7,35 - 7,39 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,62 (d, *J*=11,49 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,69 - 7,79 (m, 2 H); calculado para C₂₈H₂₇F₃O₂ (M+H) 453,20, encontrado 453,1.

10 Ejemplo 17

Ácido de 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



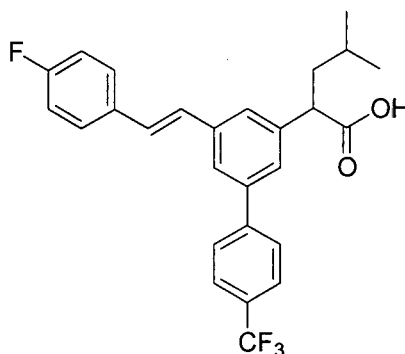
15

Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-clorofenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,79 (dd, *J*=6,41, 2,64 Hz, 6 H), 1,25 - 1,37 (m, 1

H), 1,45 (ddd, $J=13,47, 7,16, 6,88$ Hz, 1 H), 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 3,51 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H), 6,56 - 6,65 (m, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 5 H), 7,34 (d, $J=18,09$ Hz, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 4 H); calculado para $C_{27}H_{24}ClF_3O_2$ (M+Na) 495,14, encontrado 495,3.

5 Ejemplo 18

Ácido de 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



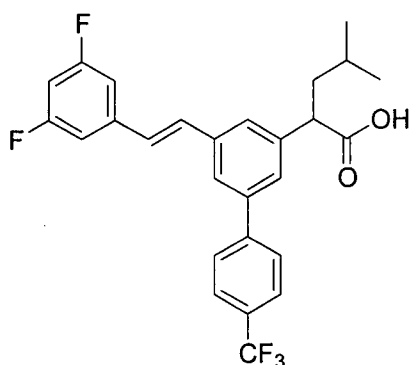
10

Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-clorofenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0,95 (d, $J=6,60$ Hz,

15 6 H), 1,57 (ddd, $J=13,33, 6,85, 6,72$ Hz, 1 H), 1,76 (ddd, $J=13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 3,78 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 4 H), 7,43 - 7,54 (m, 4 H), 7,60 (s, 1 H), 7,70 (s, 4 H).

Ejemplo 19

Ácido de 2-{5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



5

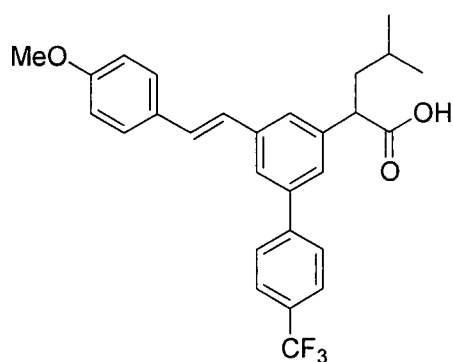
Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluórometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(3,5-difluorofenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el

Ejemplo 14; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 - 0,90 (m, 6 H), 1,45 (dt,

10 $J=13,27, 6,69$ Hz, 1 H), 1,64 (ddd, $J=13,69, 7,21, 6,97$ Hz, 1 H), 1,90 - 1,98 (m, 1 H), 3,70 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 6,70 - 6,76 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,20 (d, $J=15,90$ Hz, 2 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,67 (d, $J=1,22$ Hz, 2 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 497,16, encontrado 497,1.

15 **Ejemplo 20**

Ácido de 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



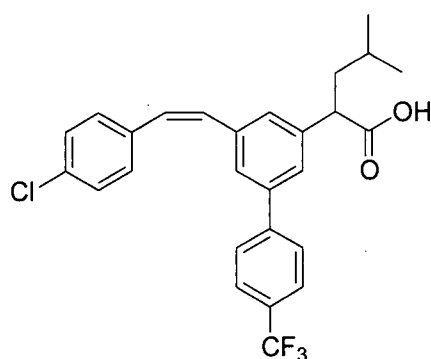
Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido de 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (intermedio Ejemplo **1g**) con ácido

5 trans-2-(4-metoxifenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, $J=6,60, 3,18$ Hz, 6 H), 1,46 (dt, $J=13,21, 6,60$ Hz, 1 H), 1,63 (ddd, $J=13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1 H), 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 3,65 - 3,75 (m, 4 H), 6,81 (d, $J=8,80$ Hz, 2 H), 6,94 - 7,03 (m, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 4 H), 7,58 (s, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 7,72 (d, $J=8,07$

10 Hz, 2 H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 469,19, encontrado 469,2.

Ejemplo 21

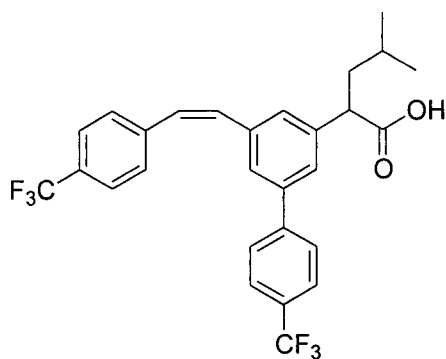
Ácido de 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



- Una mezcla del compuesto **12** (20 mg, 0,042 mmol), 5 % Pd/CaCO₃ (2 mg) y EtOAc (5 ml) se hidrogenó bajo H₂ (137,9 kPa (20 psi)) en un agitador Parr por 9
- 5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, concentró y purificó mediante HPLC para obtener el compuesto base (8 mg, 40 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,79 (dd, *J*=6,41, 2,64 Hz, 6 H), 1,25 - 1,37 (m, 1 H), 1,45 (ddd, *J*=13,47, 7,16, 6,88 Hz, 1 H), 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 3,51 (t, *J*=7,72 Hz, 1 H), 6,56 - 6,65 (m, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 5 H), 7,31
- 10 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 4 H); calculado para C₂₇H₂₄ClF₃O₂ (M+Na) 495,14, encontrado 495,3.

Ejemplo 22

- Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico**
- 15



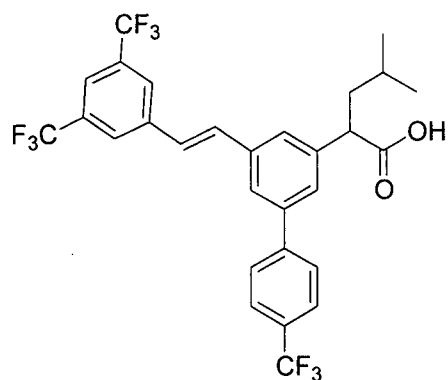
Una mezcla del compuesto **11** (15 mg, 0,030 mmol), 5 % Pd/CaCO₃ (1,5 mg), y MeOH (5 ml) se hidrogenó bajo H₂ (137,9 kPa (20 psi)) en un agitador Parr por 4

- 5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, concentró y purificó mediante HPLC para obtener el compuesto base (6 mg, 39 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,76 - 0,84 (m, 6 H), 1,30 - 1,40 (m, 1 H), 1,41 - 1,51 (m, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 6,88 (d, *J*=12,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J*=12,4 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1
- 10 H), 7,27 - 7,40 (m, 4 H), 7,48 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 5 H); calculado para C₂₈H₂₄F₆O₂ (M+H) 506,17, encontrado 506,1.

Ejemplo 23

Ácido 2-{5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-

- 15 **4-metil-pentanoico**



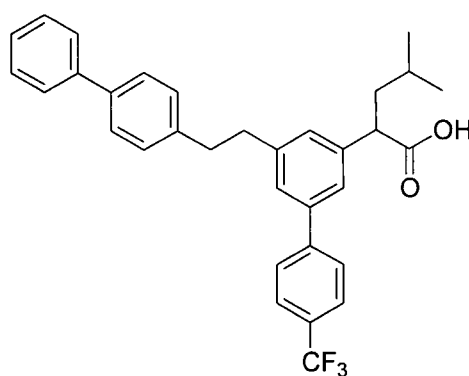
Se preparó el compuesto base a partir de un acoplamiento Nigishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido

5 trans-2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-vinil-borónico bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,98 (dd, *J*=6,60, 3,18 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), 2,05 (ddd, *J*=13,57, 7,70, 7,58 Hz, 1 H), 3,82 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=16,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=16,5 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 6 H), 8,18

10 (s, 2 H); calculado para C₂₉H₂₃F₉O₂ (M+H) 575,16, encontrado 575,1.

Ejemplo 24

Ácido 2-[5-(2-bifenil-4-il-etil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



Una mezcla del compuesto **14** (20 mg, 0,039 mmol), 10 % Pd/C (10 mg), y MeOH (5 ml) se hidrogenó bajo H₂ (275,8 kPa (40 psi)) en un agitador Parr por 20 h. La

5 mezcla de reacción resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para obtener el compuesto base (19 mg, 98 %) como un sólido blanco;

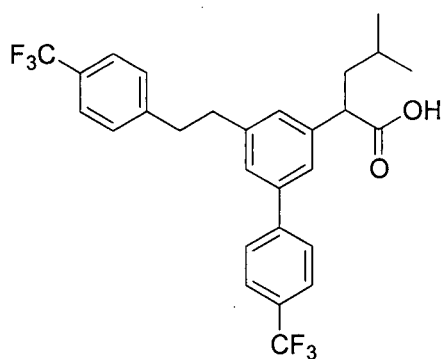
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0,83 - 0,92 (m, 6 H), 1,46 (ddd, J=13,38, 6,59, 6,41 Hz, 1 H), 1,63 (ddd, J=13,75, 7,16, 6,97 Hz, 1 H), 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,94 - 3,07 (m, 4 H), 3,68 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,36 -

10 7,44 (m, 3 H), 7,50 (d, J=8,29 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=7,54 Hz, 2 H), 7,64 - 7,71 (m, 4 H); calculado para C₃₃H₃₁F₃O₂ (M+Na) 539,23, encontrado 539,2.

Ejemplo 25

Ácido de 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-bifenil-3-il}-pentanoico

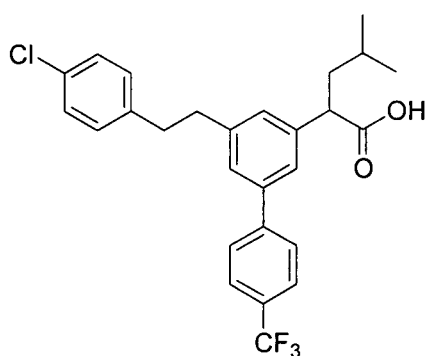
15



Se preparó el compuesto base a partir de la hidrogenación del Compuesto **15** bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (d, $J=6,60$ Hz, 6 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,81 - 1,89 (m, 1 H), 2,89 - 2,98 (m, 4 H), 3,52 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 2 H), 7,26 (d, $J=8,07$ Hz, 2 H), 7,40 - 7,47 (m, 3 H), 7,57 - 7,65 (m, 4 H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+Na) 531,18, encontrado 531,2.

10 Ejemplo 26

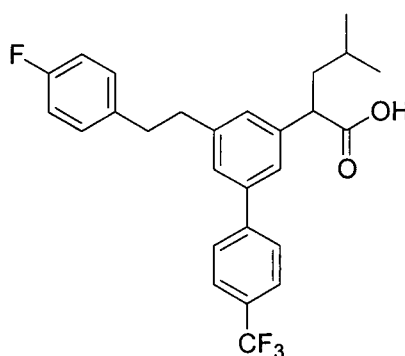
Ácido de 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



Se preparó el compuesto base a partir de la hidrogenación del Compuesto **17** bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (dd, *J*=6,60, 1,71 Hz, 6 H), 1,46 - 1,53 (m, 1 H), 1,62 - 1,69 (m, 1 H), 1,91 - 1,99 (m, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 4 H), 3,70 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 3 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,33 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,74 (s, 4 H).

Ejemplo 27

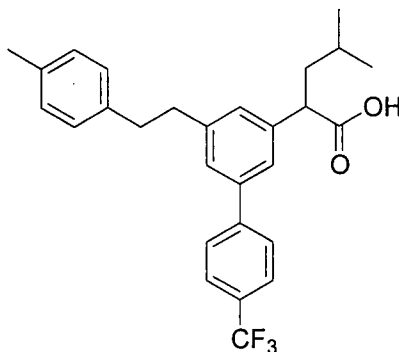
Ácido de 2-{5-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



Se preparó el compuesto base a partir de la hidrogenación del Compuesto **18** bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 1,89 - 2,02 (m, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 4 H), 3,69 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,95 - 7,00 (m, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 4 H).

Ejemplo 28

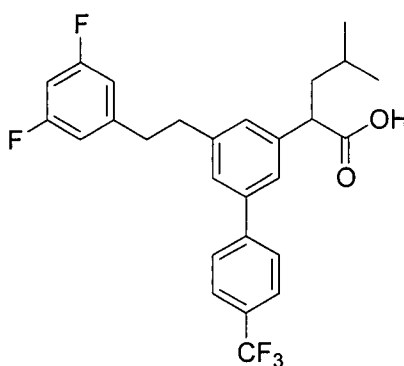
Ácido de 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-etil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico



- 5 Se preparó el compuesto base a partir de la hidrogenación del Compuesto **16** bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (dd, $J=6,60, 1,71$ Hz, 6 H), 1,33 - 1,41 (m, 1 H), 1,53 (ddd, $J=13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1 H), 1,83 (dt, $J=13,63, 7,61$ Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,78 - 2,90 (m, 4 H), 3,58 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 4 H), 7,03 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 4 H).
- 10

Ejemplo 29

Ácido de 2-{5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico



Se preparó el compuesto base a partir de la hidrogenación del Compuesto 19 bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (dd, $J=6,60, 1,96$ Hz, 6 H), 1,36 (ddd, $J=13,33, 6,85, 6,72$ Hz, 1 H), 1,50 - 1,59 (m, 1 H), 1,79 - 1,87 (m, 1 H), 2,87 - 2,90 (m, 4 H), 3,59 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,70 (m, 3 H), 7,05 (s, 1 H), 7,28 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 4 H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 499,18, encontrado 499,2.

10

Selección de los compuestos de la invención para la actividad moduladora de γ -secretasa

La selección se llevó a cabo utilizando células SKNBE2 que portan el tipo natural APP 695, que crecen en DMEM/NUT-mix F12 (HAM) provisto por Gibco (cat

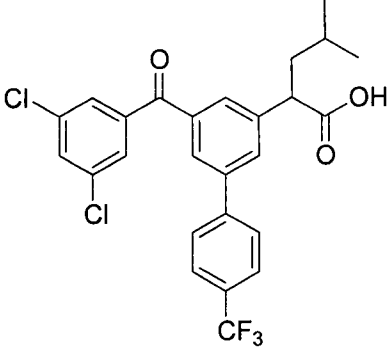
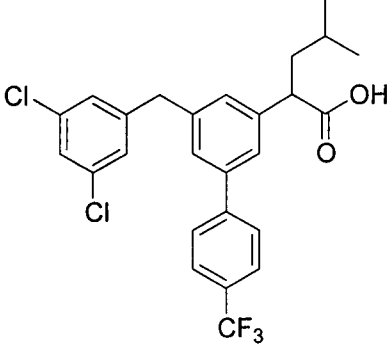
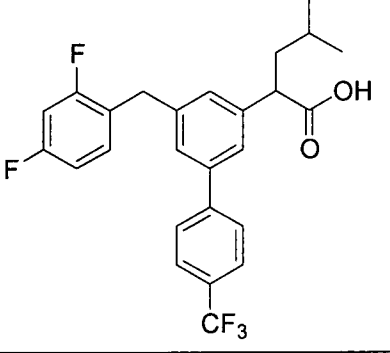
núm. 31330-38) que contiene 5 % de Suero/Fe suplementado con 1 % de aminoácidos no esenciales.

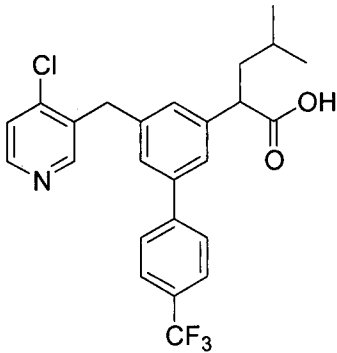
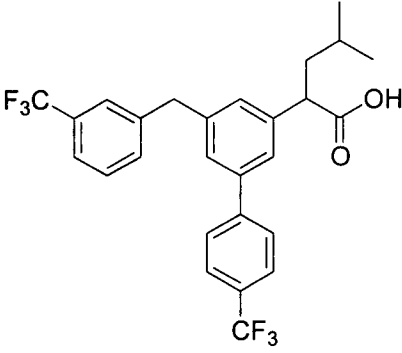
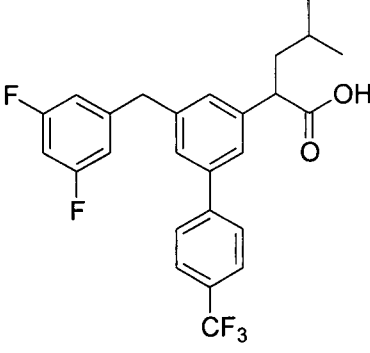
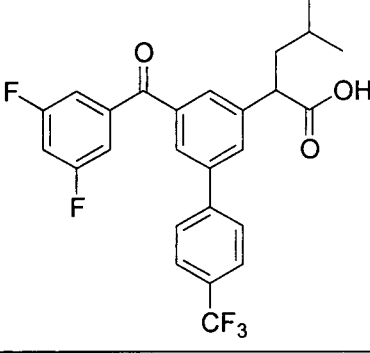
15

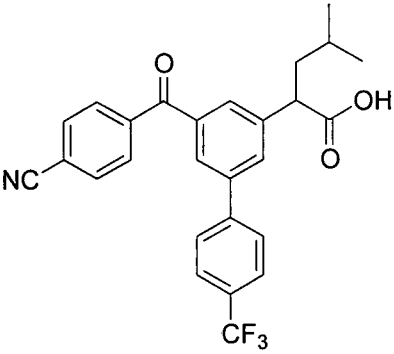
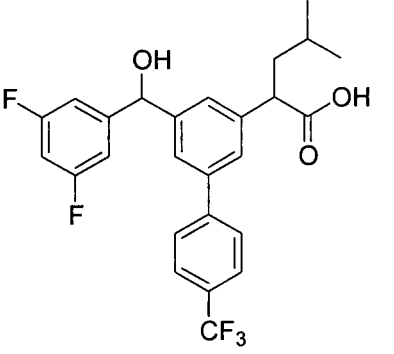
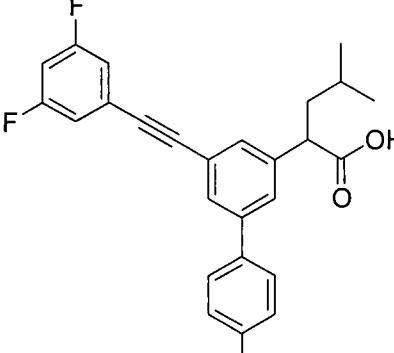
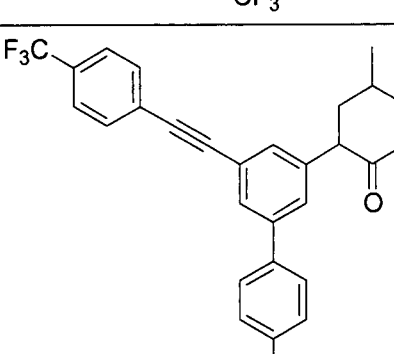
Las células crecieron próximas a la confluencia.

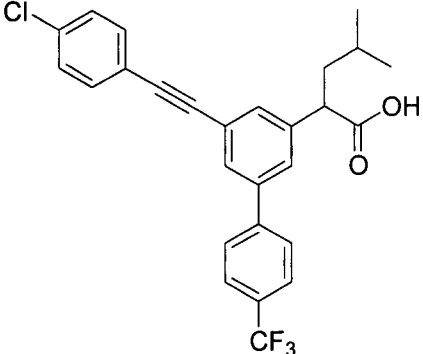
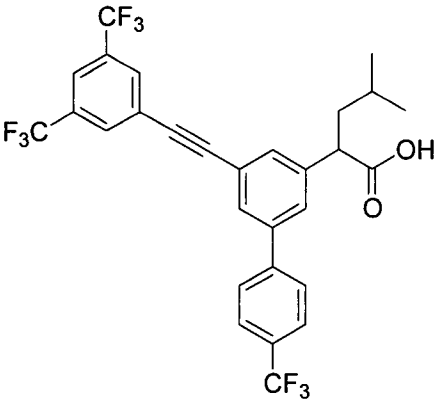
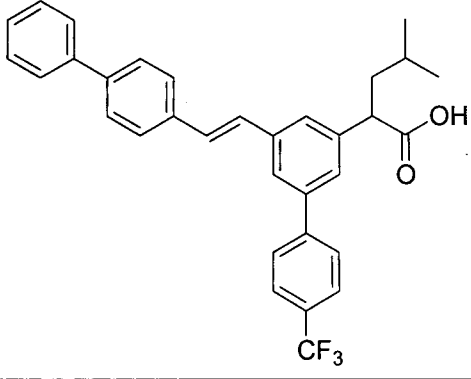
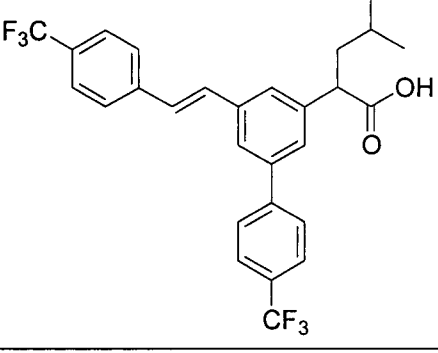
La selección se realizó utilizando el ensayo como se describe en Citron y otros (1997) Nature Medicine 3: 67.

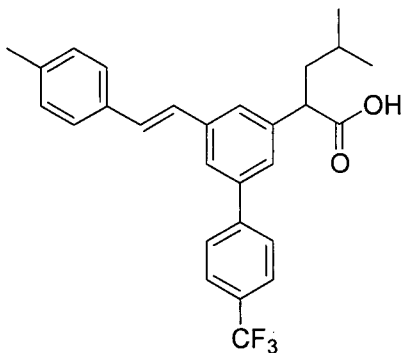
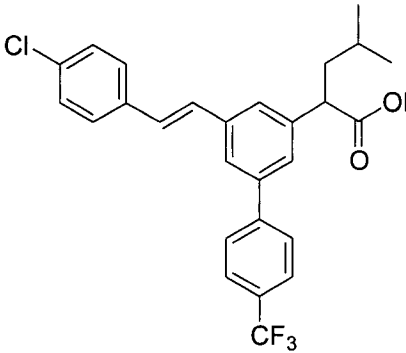
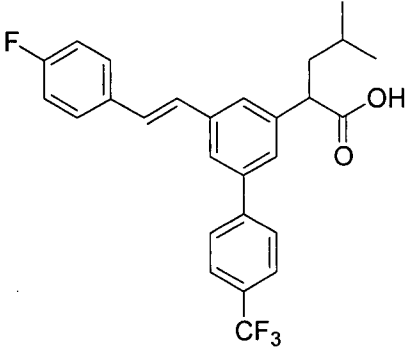
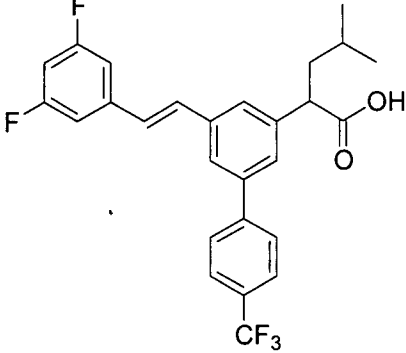
Los ejemplos de la actividad moduladora de γ -secretasa de los productos representativos de la invención se muestran en el siguiente cuadro.

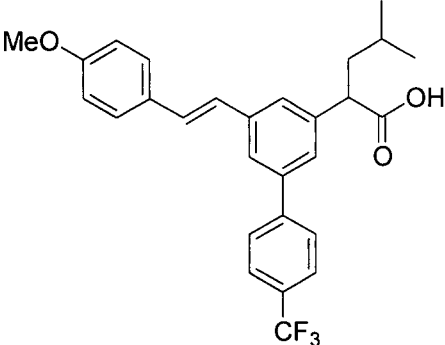
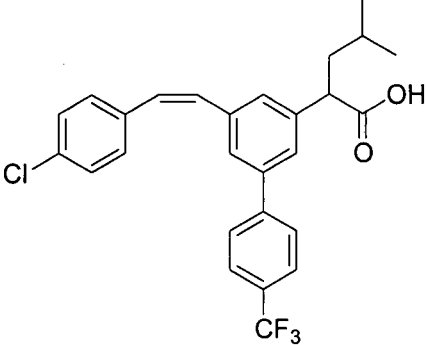
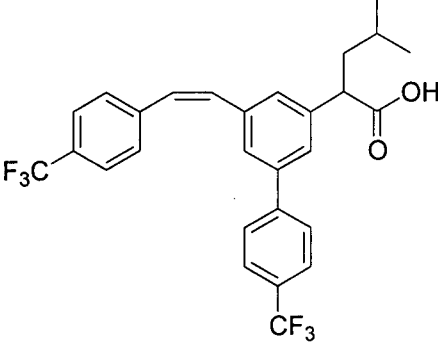
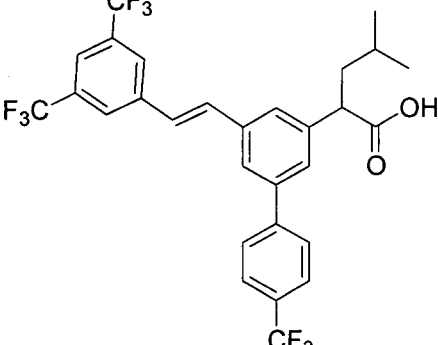
Compuesto número	Estructura	Nombre químico	A β EC50 (uM) reductor 42	A β % inhibición a 1uM
1		ácido de 2-[5-(3,5-dicloro-benzoilo)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,71	
2		ácido de 2-[5-(3,5-dicloro-bencilo)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,57	
3		ácido de 2-[5-(2,4-difluoro-benzil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	2,17	

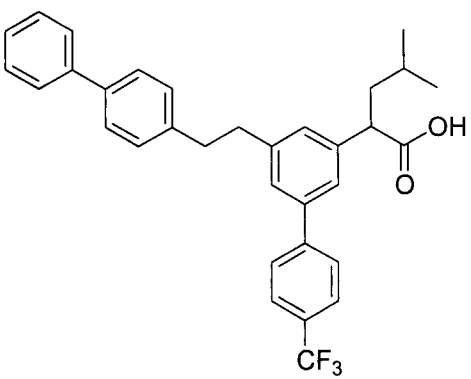
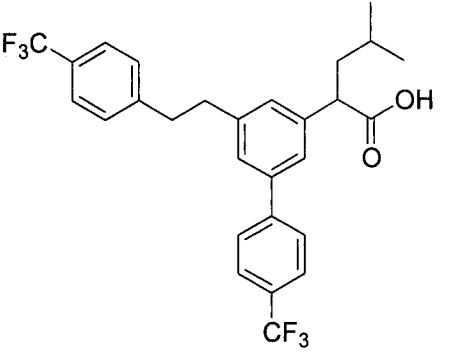
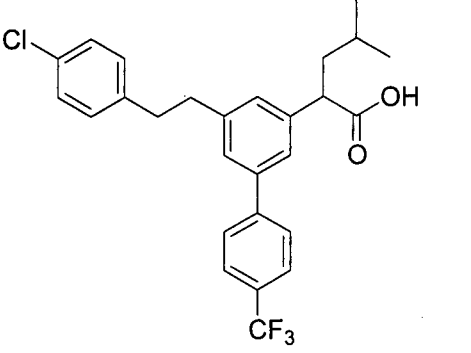
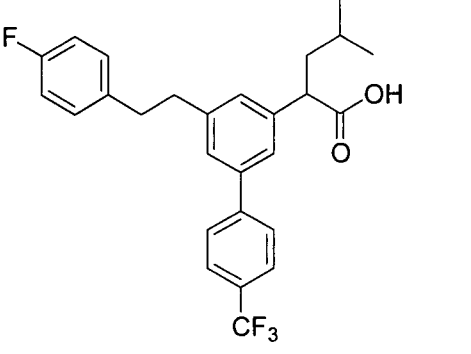
4		ácido de 2-[5-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	2,75	
5		ácido de 4-metil-2-[4'-trifluórometil-5-(3-trifluórometil-bencilo)-bifenil-3-il]-pentanoico	1,13	
6		ácido de 2-[5-(3,5-difluoro-bencilo)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,74	
7		ácido de 2-[5-(3,5-difluoro-benzoilo)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		50

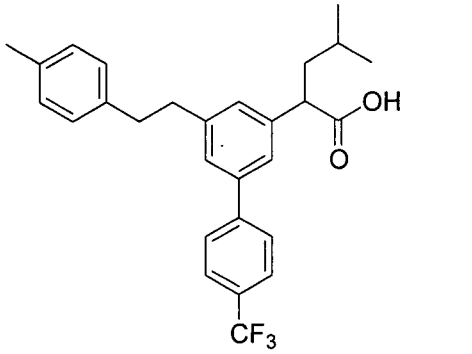
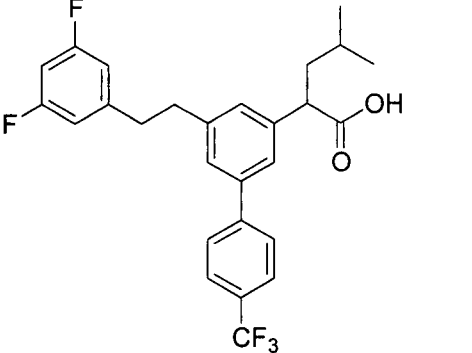
8		ácido de 2-[5-(4-ciano-benzoilo)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	25
9		ácido de 2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	14
10		ácido de 2-[5-(3,5-difluoro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	53
11		ácido de 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-feniletinil)-bifenil-3-il]-pentanoico	10

12		ácido de 2-[5-(4-cloro-feniletinil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		18
13		ácido de 2-[5-(3,5-Bis-trifluórometil-feniletinil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		28
14		ácido de 2-[5-(2-bifenil-4-il-vinil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,15	
15		ácido de 4-metil-2-{4'-trifluórometil-5-[2-(4-trifluórometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico	0,4	

16		ácido de 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-vinil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-pentanoico	0,66	
17		ácido de 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,36	
18		ácido de 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,39	
19		ácido de 2-{5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,45	

20		ácido de 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,61	
21		ácido de 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico		34
22		ácido de 4-metil-2-{4'-trifluórometil-5-[2-(4-trifluórometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico		46
23		ácido de 2-{5-[2-(3,5-bis-trifluórometil-fenil)-vinil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico		72

24		ácido de 2-[5-(2-biphenil-4-il-etil)-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,21	
25		ácido de 4-metil-2-{4'-trifluórometil-5-[2-(4-trifluórometil-fenil)-etil]-bifenil-3-il}-pentanoico	0,67	
26		ácido de 2-[5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,74	
27		ácido de 2-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4'-trifluórometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,58	

28		ácido de 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-etil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico	0,35	
29		ácido de 2-[5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,41	

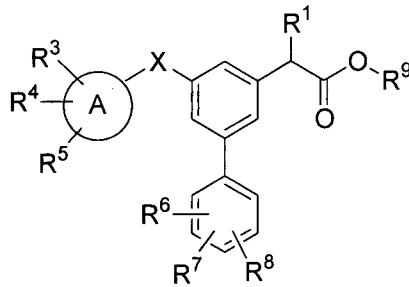
Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que

5 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. Un compuesto que tiene la Fórmula general (I)



I

5

caracterizado porque A es fenilo, piridilo, o bifenilo;

X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, F, alquilo

10

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

C₄H₉, sec-C₄H₉, tert-C₄H₉; alquenilo seleccionado de C₂H₃, i-

C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; caracterizado porque

los grupos alquil y alquenilo son, opcionalmente, sustituidos con

uno, dos, o tres sustituyentes independientemente

15

seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y CF₃;

R³ es H, CF₃, OCF₃, F, Cl, OCH₃, C₍₁₋₄₎alquilo, o CN;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, CN,

OH, C(O)N(C₍₁₋₄₎alquil)₂, S(O)₂C₍₁₋₄₎alquil, SO₂N(C₍₁₋₄₎alquil)₂,

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

$\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})\text{S}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{alquil}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{(1-4)}\text{alquil}$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})_2$, $\text{SC}_{(1-4)}\text{alquil}$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})_2$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{alquil}$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})_2$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{OC}_{(1-4)}\text{alquil}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{alquil})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{alquil}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquil}$, y $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alcoxi}$; caracterizado porque el alquil y alcoxi son, opcionalmente, sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, y I; R^4 , R^5 , R^7 y R^8 son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $\text{C}_{(1-4)}\text{alquil}$, y CN; R^9 se selecciona del grupo que consiste de H, alquil seleccionado del grupo CH_3 , C_2H_5 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{sec-C}_4\text{H}_9$, $\text{tert-C}_4\text{H}_9$; alquenilo seleccionado de C_2H_3 , $i\text{-C}_3\text{H}_5$, $n\text{-C}_3\text{H}_5$, $n\text{-C}_4\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_7$, $\text{sec-C}_4\text{H}_7$; caracterizado porque los grupos alquil y alquenilo son, opcionalmente, sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y CF_3 ; y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado

20 además porque

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, F, alquil seleccionado del grupo CH_3 , C_2H_5 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{sec-C}_4\text{H}_9$, $\text{tert-C}_4\text{H}_9$;

C_4H_9 , $sec-C_4H_9$, y $tert-C_4H_9$; y alqueno seleccionado de C_2H_3 , $i-C_3H_5$, $n-C_3H_5$, $n-C_4H_7$, $i-C_4H_7$, y $sec-C_4H_7$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de CF_3 , H, F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}$ alquil, y CN;

5 R^9 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 $tert-C_4H_9$; y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado

10 además porque

R^3 es H, CF_3 , F, Cl, OCH_3 , $C_{(1-4)}$ alquil, o CN;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son H, CF_3 , Cl y F;

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

15 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque

R^9 es H;

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

20 5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4 caracterizado además porque

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

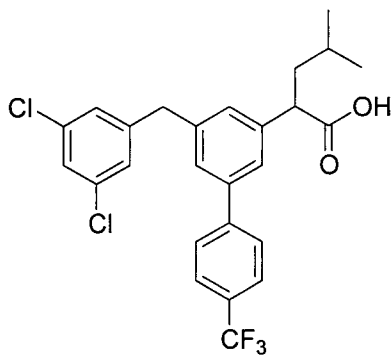
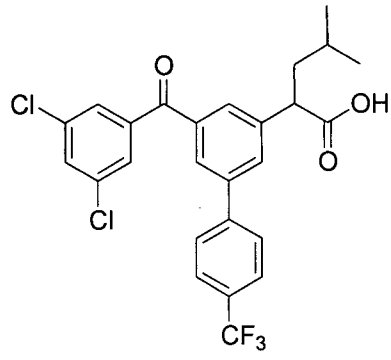
R^4 y R^5 son CF_3 , Cl, F, o H;

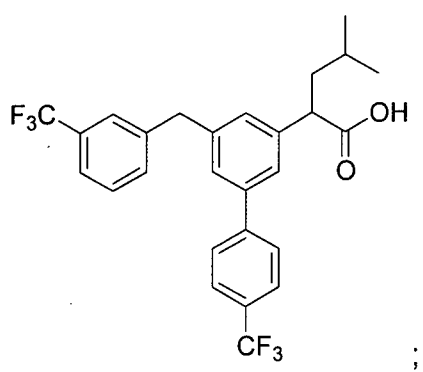
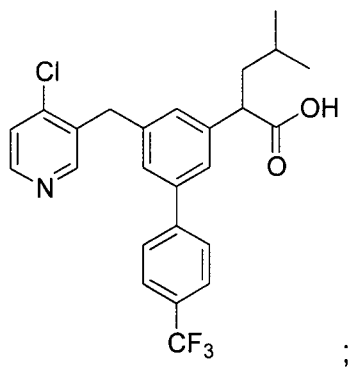
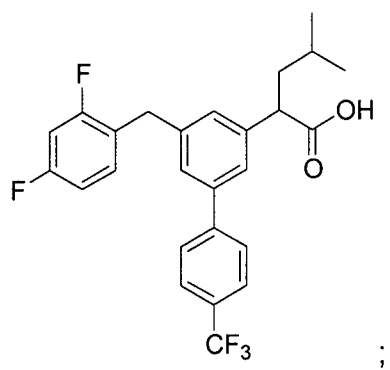
R^6 es CF_3 ;

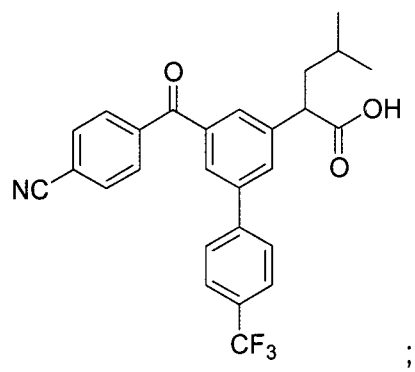
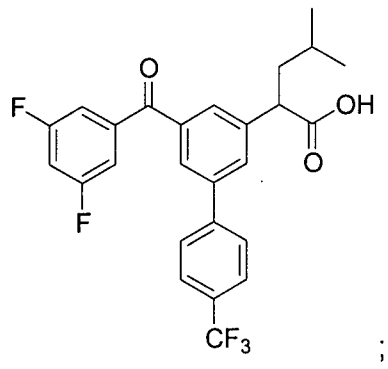
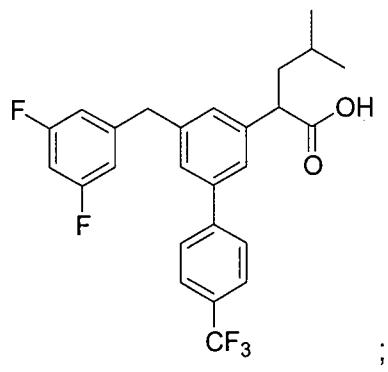
R^7 y R^8 son H;

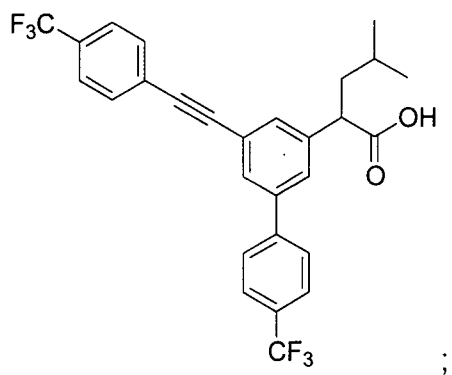
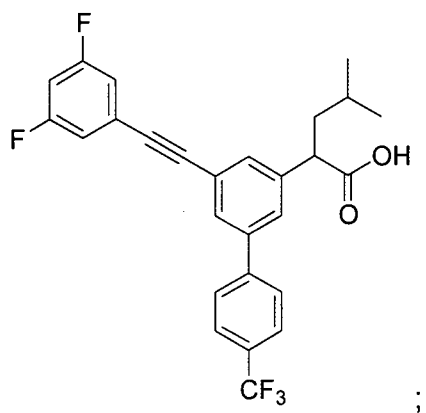
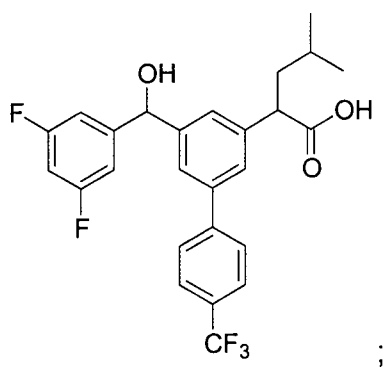
y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

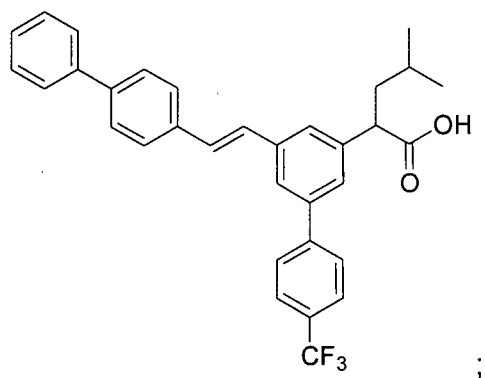
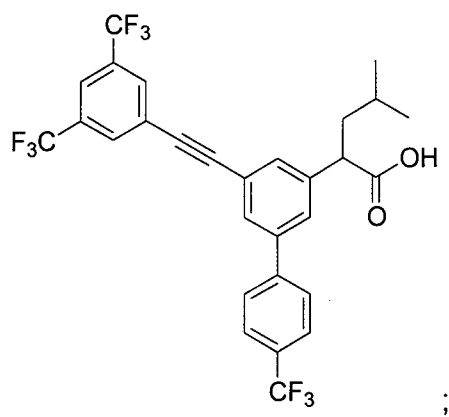
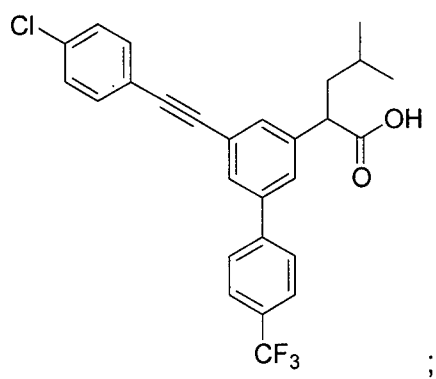
- 5 6. Un compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

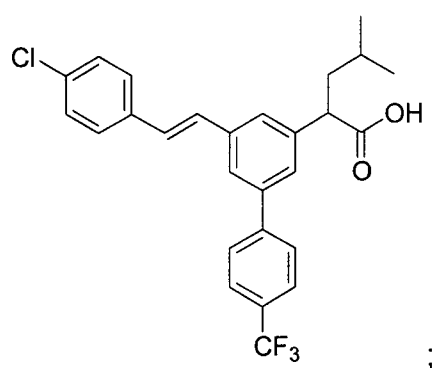
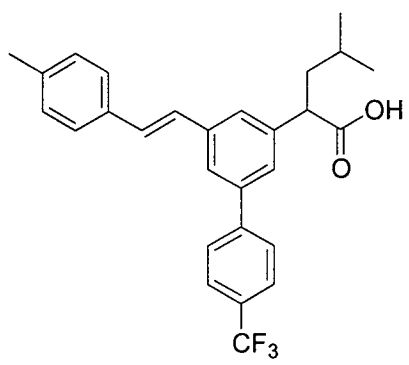
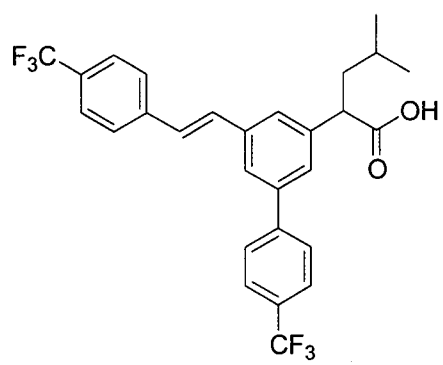


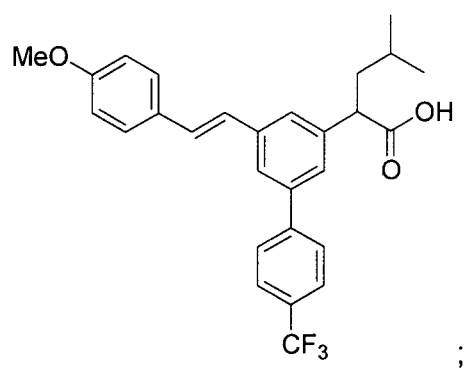
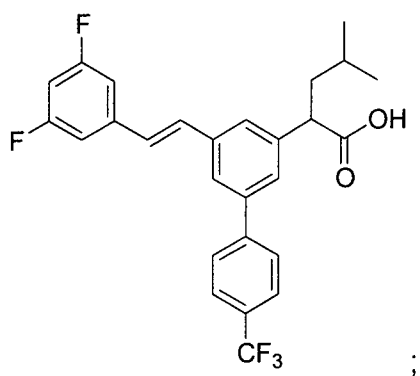
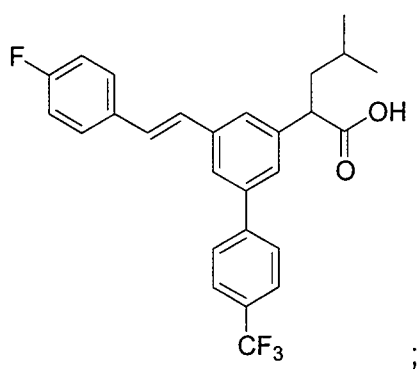


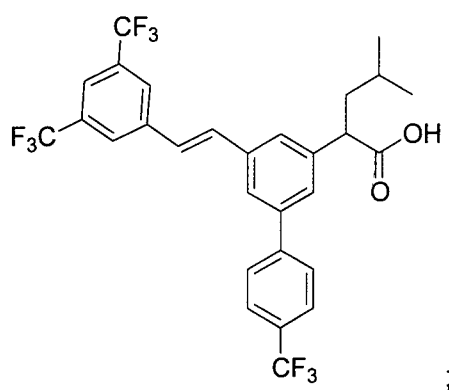
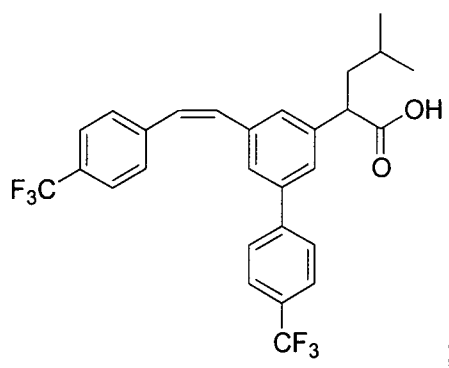
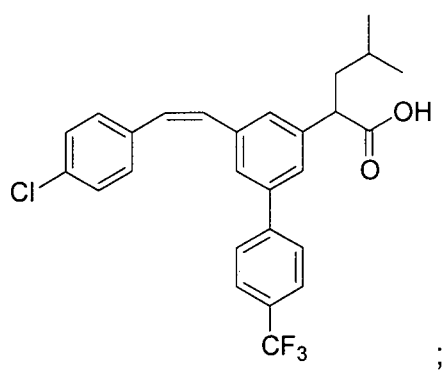


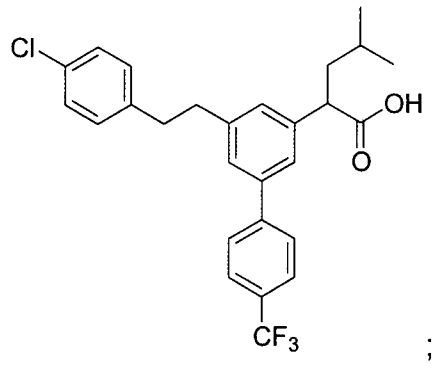
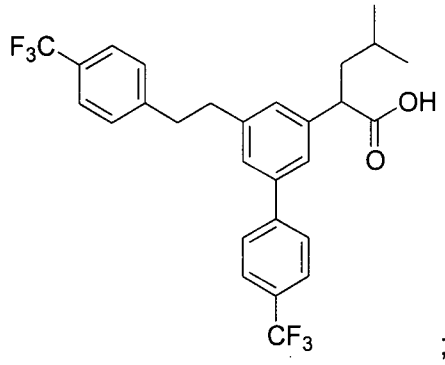
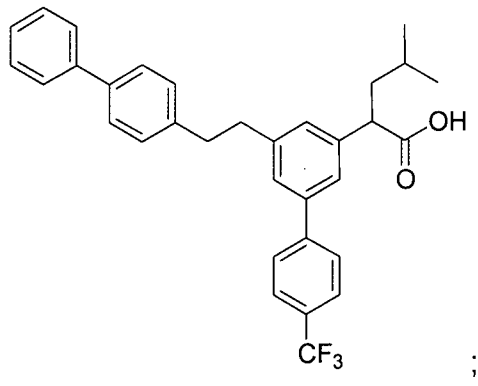


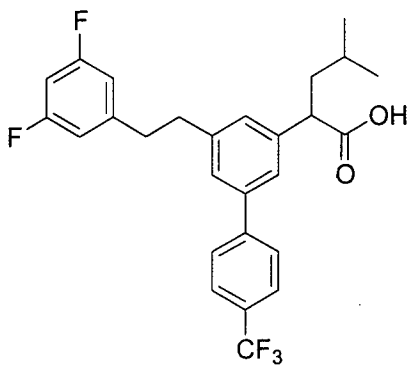
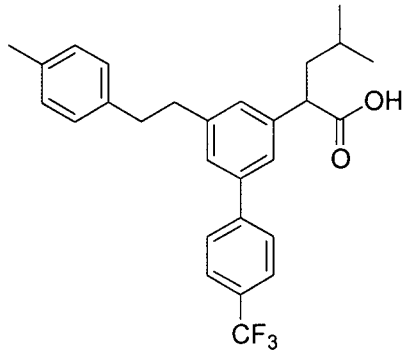
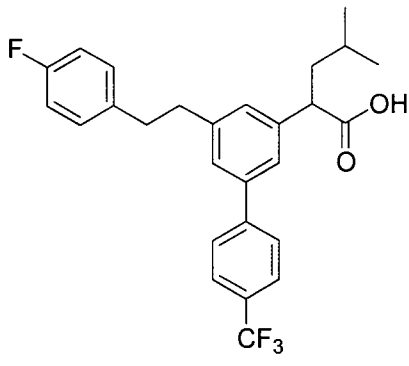












5

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

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad

10 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en mezcla con un portador inerte.

8. Un método para tratar un mamífero para la modulación de γ -secretasa, caracterizado además porque el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 5 9. Un método para tratar un mamífero de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción A β 42, caracterizado además porque el método comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 10 10. El método de conformidad con 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/US08/80241
0-2	International Filing Date	17 OCTOBER 2008 (17.10.2008)
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	PRD2898WOPCT
I	Title of Invention	CARBON LINKED MODULATORS OF γ -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
II-10(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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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
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 S.
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON 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.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	19 October 2007 (19.10.2007)	
VI-1-2	Number	60/981,209	
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	
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	—	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	75	—
IX-3	Claims	10	—
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	—
IX-7	TOTAL	90	
	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	
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

17.10.08

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	17 OCTOBER 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 2009/052334 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 57/42 (2006.01) C07C 255/57 (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01) C07D 213/61 (2006.01)
C07C 57/60 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
C07C 59/56 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07C 59/88 (2006.01)

(74) Agents: JOHNSON, Philip S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jer-
sey 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.

(21) International Application Number:

PCT/US2008/080241

(22) International Filing Date: 17 October 2008 (17.10.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/981,209 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

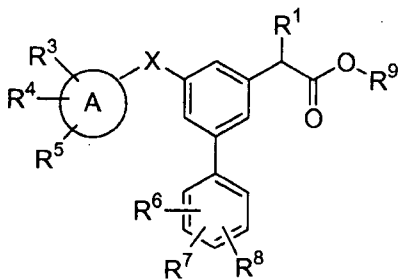
(75) Inventor/Applicant (for US only): HO, Chih Yung
[US/US]; 600 Drinnon Way, Lansdale, Pennsylvania
19446 (US).

(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
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: CARBON 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, X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ 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 2009/052334 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/080241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C57/42 C07C57/58 C07C57/60 C07C59/56 C07C59/88
C07C255/57 C07D213/61 A61K31/192 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 C07D A61P A61K

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, 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.
Y	EP 1 650 183 A (CELLZOME AG [DE]) 26 April 2006 (2006-04-26) claims 1-9	1-10
Y	WO 2006/008558 A (MERCK SHARP & DOHME; BLURTON PETER [GB]; BURKAMP FRANK [GB]; CHURCHER) 26 January 2006 (2006-01-26) page 10 - page 11 claims 1,2	1-10



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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2009

Date of mailing of the international search report

20/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Delanghe, Patrick

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/080241

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1650183	A	26-04-2006	NONE	
WO 2006008558	A	26-01-2006	AT 383853 T	15-02-2008
			AU 2005264004 A1	26-01-2006
			CA 2574359 A1	26-01-2006
			CN 1993120 A	04-07-2007
			DE 602005004416 T2	08-01-2009
			EP 1773315 A1	18-04-2007
			JP 2008507498 T	13-03-2008
			US 2008300261 A1	04-12-2008

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 PRD2898WOPCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2008/080241	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 October 2008 (17.10.2008)	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 Athina Nickitas-Etienne e-mail: pt04.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/US2008/080241

International filing date (day/month/year)
17.10.2008

Priority date (day/month/year)
19.10.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C57/42 C07C57/58 C07C57/60 C07C59/56 C07C59/88 C07C255/57 C07D213/61 A61K31/192
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

Delanghe, Patrick

Telephone No. +31 70 340-4119



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/080241

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/US2008/080241

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.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	
	No: Claims	<u>1-10</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2008/080241

Re Item V

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

1. Documents

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-1 650 183 (2006-04-26)

D2: WO 2006/008558 A (2006-01-26)

2. Novelty

D1 discloses (see claims 1-9) benzyloxy-biphenyl acetic acids (e.g. 5-(4-fluoro-benzyloxy)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-3-yl)-acetic acid) and derivatives and its use as a medicament in Alzheimer's disease, via its gamma-secretase activity modulation.

The subject-matter from claim 1 differs from this D1 in that the group X is a different tether than the methyleneoxy-tether from D1.

D2 discloses (see page 10-page 11 and claims 1,2) biphenyl acetic acids having a acetylene tether to a third phenyl group and its use as a medicament in Alzheimer's disease, via its gamma-secretase activity modulation.

The subject-matter from claim 1 differs from this D2 in that the group X-tether is attached at a different position on the phenyl ring than the acetylene-tether.

The subject-matter of independent claims 1,7 and 8 are novel over D1 and D2 (Article 33(2) PCT).

3. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of alternative compounds for the treatment of Alzheimer's disease.

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

International application No.

PCT/US2008/080241

The solution to this problem proposed in claims 1, 7 and 8 of the present application is considered as not involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

Starting from D1, the skilled person, looking for alternative compounds for the treatment of Alzheimer's disease would be aware of the biphenyl acetic acid compounds of D2. He would learn in D2 that different tether-groups (e.g. a bond or an acetylene unit) also lead to compounds active against Alzheimer. Therefore he would not need his inventive skills to modify the methyleneoxy-tether from D1 in order to come to the novel compounds of claim 1.

Claims 2-6 are dependent on claim 1 and do not contain specific features which would make these claims inventive.

4. Industrial applicability

Claims 1-7 are industrial applicable, as these compounds can be used in the pharmaceutical industry (Article 33(4) PCT).

Claims 8-10 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise 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.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 05 November 2008 (05.11.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 17 October 2008 (17.10.2008) Priority date (day/month/year) 19 October 2007 (19.10.2007)
Applicant's or agent's file reference PRD2898WOPCT	
International application No. PCT/US2008/080241	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
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)	60/981,209	US	27 October 2008 (27.10.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

e-mail PT04.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 04

Facsimile No. +41 22 338 82 70

726
135



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



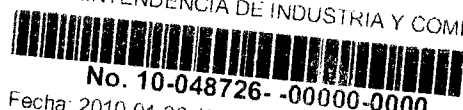
No. 10-048726-00000-0000

NES

PATENTE DE INVENCION ☐

MOD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-048726-00000-0000

36/00

Fecha: 2010-04-26 15:48:32 De: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Lvs 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

- ☐ Indicación que se solicita una
- ☐ Datos de identificación del solicitante
- ☐ 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 048726
	Solicitud internacional	PCT/US2008/080241
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>07697</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)

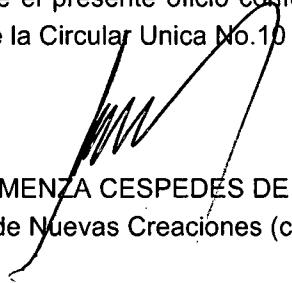
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en 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...



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 CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 JUN. 2010
adpa11