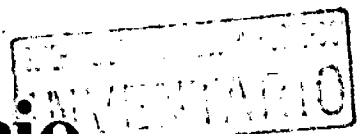




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-55388

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO **ÁCIDOS CARBOXÍLICOS BIFENIL Y DERIVADOS**

DE LOS MISMOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 59/68**

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

DOMICILIO **Beerse, Bélgica.**

74. APODERADO **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Com.
17-05-2010



No. 10-055388- -00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15:18:13
Tra. 11 PATENTE Y II
Act. 411 PRESENTACION

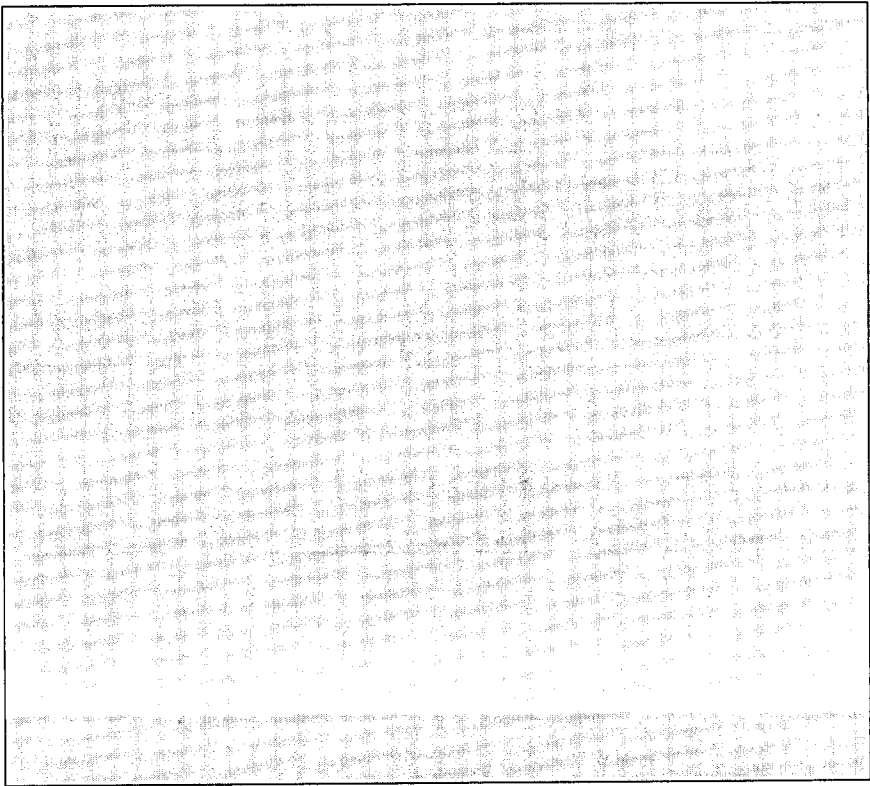
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Lve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 99

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

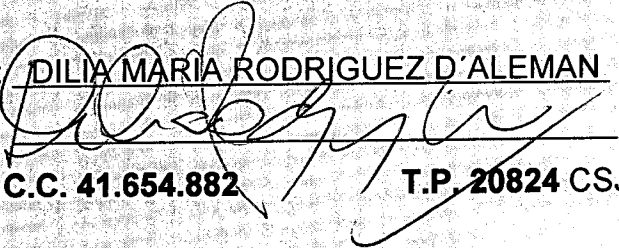
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: 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 <u>41.654.882</u> T.P <u>20824 CSJ</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: HO, Chih Yung Dirección: 600 Drinnon Way, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Estadounidense		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2008/077779</u> Fecha <u>26 de septiembre de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/051948 A1</u> Fecha <u>23 de abril de 2009</u>			
6 TITULO (54) <u>ÁCIDOS CARBOXÍLICOS BIFENIL Y DERIVADOS DE LOS MISMOS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07C 59/68</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>17 de octubre de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/980,587</u>
9 Comprobante de pago No. <u>10-24,880 // 10-24,983 // 10-25,139 // 10-25,140</u> Fecha <u>Todos del 5 de abril de 2010.</u>			

- ☒ 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

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,980
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-055388- -00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15:18:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** 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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-055388- -00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15:18:13 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

P-2533
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,983
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-055388-00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15:18:13 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Lve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,139
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-055388-00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15:18:13 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTEYII Lve: 378 FASLACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,140
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-055388- -00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15.18.13 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Ira. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

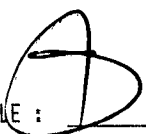
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

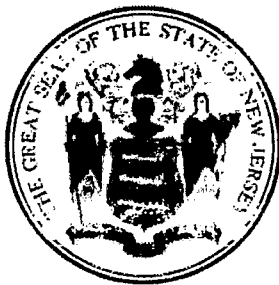
APOSTILLE

(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

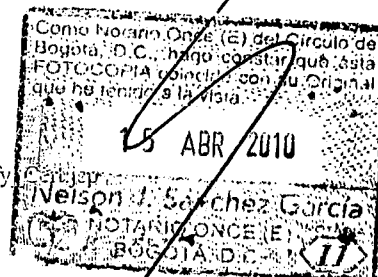
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTP_StandigCert/JCP/Verify



COLOMBIA

Carrera 111^{ra} 16-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6121032 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkmodet.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 Turnhoutseweg 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. 49.617.374 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 etíquetas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, 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 decenal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutela 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, decidir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o decidir 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.

Hecho y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of 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.

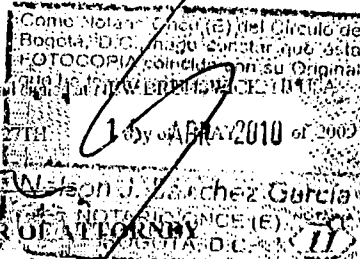
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 49.617.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of 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 renewal, 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 registration, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewal or assignment, 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 power to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed on this 27TH day of MAY 2010 of 2000

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Powers of attorney granted in: 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 en _____

firmó de su puño

y letra el documento que antecede.

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

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

de la persona jurídica de _____ 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 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 10/22/2013

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

Para todos los demás países el Señor Consúl 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 April, 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 _____

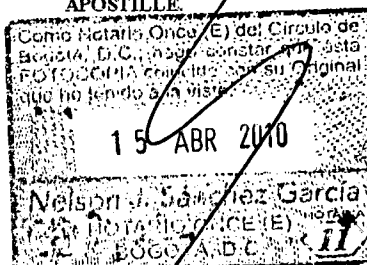
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

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 APOSTILLA



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.

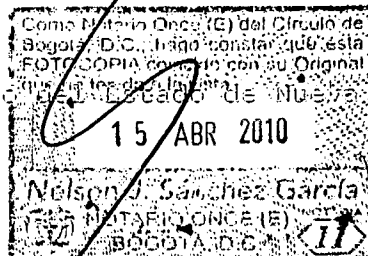
APOSTILLA

(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 E. David Pousseau, 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

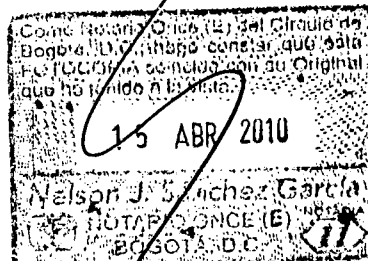
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

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

Mendib
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor y Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



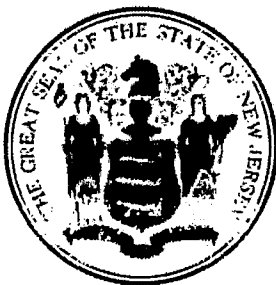
APOSTILLE

(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

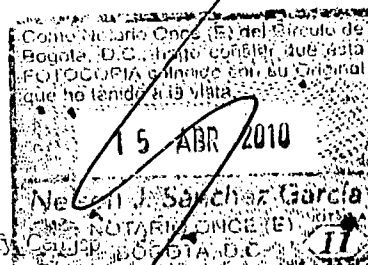
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1148251010

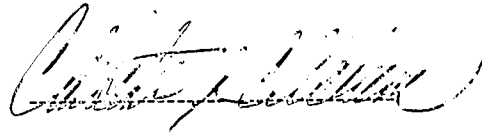
Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTP_StandingCert/JCP/Verify



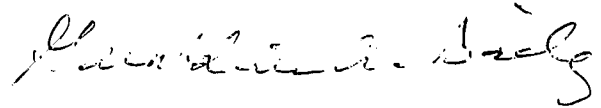
CERTIFICATION

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

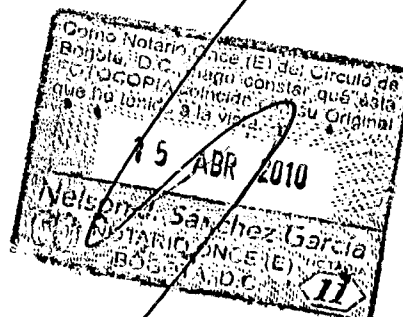
18th day of July, 2009



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

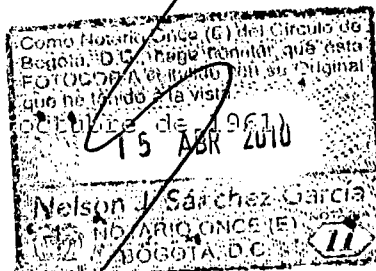
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

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 GEFLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 13 de julio de 2009
7. Por P. David Pousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A368604
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma: Firma ilegible

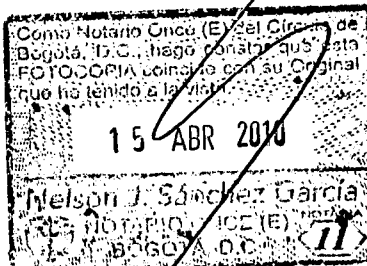
Número de certificado: 1148251010

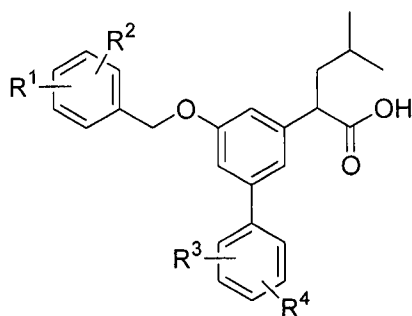
Verifique este certificado en línea:

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

Monica
JIMENA ESCOBAR
 Traductor Público Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 2008

MINISTERIO DE JUSTICIA
 SECRETARÍA DE ESTADO
 2009-060-6 A-10-27
 018434
JIMENA ESCOBAR
 TRADUCTORA PÚBLICA OFICIAL
 RESOLUCIÓN NO. 0369 DE 2008



RESUMEN DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula general (I) con las definiciones de R₁, R₂, R₃, y R₄ dadas a continuación, y/o una sal o éster de éstos. Además, la invención se refiere al uso de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su uso para la modulación de la actividad de la γ-secretasa.

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS BIFENIL Y DERIVADOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I general con las definiciones de R_1 - R_4 dadas a continuación, y/o una sal o éster de los mismos. Además, la invención se refiere al uso de dichos componentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su uso para la modulación de la actividad γ -secretasa. La presente solicitud está dirigida a un subconjunto de un género
10 pendiente de compuestos descritos en la solicitud de patente WO 2006/04555 A1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Enfermedad de Alzheimer (AD) es un desorden neurodegenerativo
15 progresivo, marcado por la pérdida de la memoria, conocimiento y estabilidad del comportamiento. La AD afecta al 6-10 % de la población que supera los 65 años y hasta al 50 % de la que supera los 85 años. Es la principal causa de la demencia y la tercera causa principal de muerte después de la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Actualmente no existe un tratamiento efectivo para la
20 AD. El costo neto total relacionado con la AD en los Estados Unidos excede los 100 mil millones de dólares anualmente.

La AD no tiene una etiología simple, sin embargo, la misma ha sido asociada con ciertos factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar (3) y trauma

craneal; otros factores incluyen toxinas ambientales y bajo nivel de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbicas y cerebrales incluyen enredos neurofibrilares intracelulares que consisten de proteína tau hiperfosforilada y el depósito extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta-amiloides (placas amiloides). El principal componente de las placas amiloides es el péptido beta-amiloidé (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el A β 1-42-péptido (Abeta-42), es el principal agente causante de la formación de amiloides. Otra variante es el A β 1-40-péptido (Abeta-40). El beta-amiloidé es el producto proteolítico de una proteína precursora, la proteína precursora beta-amiloidé (beta-APP o APP).

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiares de AD se han vinculado a mutaciones sin sentido en la β -proteína precursora amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas 1 y 2 de presenilina. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de AD han sido correlacionadas con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en las alfa2-macroglobulina, que puede estar vinculada por lo menos al 30 % de la población con AD. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de AD exhiben hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado los mejores indicios para un enfoque terapéutico lógico para la AD. Todas las mutaciones, halladas hasta la fecha, afectan la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como Abeta-péptidos (A β), específicamente A β 42, y han dado un fuerte apoyo a la “hipótesis de cascada amiloidea” de AD (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). El probable vínculo entre la generación de

péptidos A β y la patología de AD enfatiza la necesidad de un mejor entendimiento de los mecanismos de producción de A β y garantiza fuertemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A β .

La liberación de péptidos A β se modula por al menos dos actividades proteolíticas mencionadas como escisión de β - y γ - secretasa en el N-terminal (enlace Met-Asp) y el C-terminal (residuos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la vía secretoria, existe la evidencia de que la β -secretasa se escinde primero, llevando a la secreción de s-APP β (s β) y a la retención de un fragmento carboxi-terminal (CTF) enlazado a la membrana de 11 kDa. Se cree que el último da origen a péptidos A β después de la escisión por medio de γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, se incrementa selectivamente en pacientes que portan ciertas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y estas mutaciones han sido correlacionadas con la enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana. Por lo tanto, muchos investigadores creen que A β 42 es el principal responsable de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Ahora queda claro que la actividad de γ -secretasa no se puede atribuir a una sola proteína en particular, sino que en realidad está asociada con un conjunto de proteínas diferentes.

La actividad de gamma-secretasa reside dentro de un complejo de multiproteínas que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consiste de los fragmentos PS amino- y carboxiterminales generados por la endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la interfase de este

heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como un receptor del sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa son desconocidas, pero todas ellas son requeridas para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

5 Por consiguiente aunque el mecanismo molecular del segundo paso de escisión ha permanecido insuficiente hasta el presente, el complejo de γ -secretasa se ha vuelto uno de los principales objetivos en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se han propuesto diversas estrategias para tratar específicamente la gamma-
 10 secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que van desde tratar específicamente el sitio catalítico de forma directa, desarrollar inhibidores y moduladores de sustrato específicos de la actividad gamma-secretasa (Marjaux y otros, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 1, 1-6). De acuerdo con esto, se describió una variedad de compuestos que tienen secretasas como
 15 objetivos (Lerner, 2004. Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: patents 2000 – 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420.)

De hecho este hallazgo fue recientemente apoyado por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de ciertos NSAIDs en la γ -secretasa (Weggen y
 otros (2001) Nature 414, 6860, 212 y WO 01/78721 y US 2002/0128319;
 20 Morihara y otros (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Las limitaciones potenciales para el uso de NSAIDs para prevenir o tratar la AD son su actividad de inhibición de enzimas Cox, que puede llevar a

efectos secundarios no deseados, y su baja penetración de CNS (Peretto y otros, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

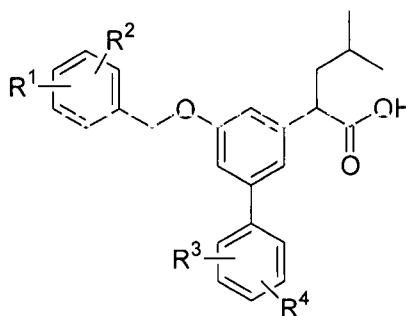
Por consiguiente existe una fuerte necesidad de nuevos componentes que modulen la actividad de γ -secretasa abriendo así nuevas vías para el

5 tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de la presente invención es proporcionar tales compuestos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10 La invención se refiere a compuestos como se muestran en la Fórmula I.



(Fórmula I)

15 en donde:

R¹ es F, Cl o CF₃;

R² es F, Cl o CF₃;

R³ es F, Cl o CF₃;

R⁴ es H, F, Cl o CF₃;

20
X

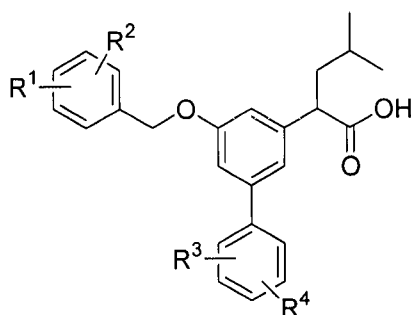
y solvatos, hidratos, ésteres y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

El presente subgénero de compuestos, muestra un aumento inesperado en potencia y eficacia in-vivo. Específicamente, los incrementos en potencia y
5 eficacia ocurren cuando R^1 y R^2 son grupos de remoción de electrones, como F, Cl o CF_3 , y cuando el carbono α al carboxilato está sec-butilo sustituido.

~~17~~
21

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos como se muestran en la Fórmula I.



(Fórmula I)

en donde:

R^1 es F, Cl, o CF_3 ;

10 R^2 es F, Cl, o CF_3 ;

 R^3 es F, Cl, o CF_3

R^4 es H, F, Cl, o CF_3 ;

y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En una modalidad de la invención:

 R^1 es F ;

R^2 es F, Cl, o CF_3 ;

 R^3 es CF_3 ;

R^4 es H, F, Cl, o CF_3 ;

78

22

y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra modalidad de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5 (R)-2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-4-metilo-ácido pentanoico,

(S)-2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-4-metilo-ácido pentanoico,

2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometilo-benciloxi)-4'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-4-metilo-
10 ácido pentanoico,

2-[4'-cloro-5-(3,5-difluoro-benciloxi)-3'-trifluorometilo-bifenilo-3-il]-4-metilo-ácido pentanoico,

y solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Una persona con experiencia en la materia reconocerá que los compuestos de la Fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de sus alcances formas de los compuestos de enantiómero simple, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en las que se halle presente un exceso enantiomérico.

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

A continuación se describen sales ilustrativas de los compuestos de conformidad con la invención que están incluidas en la presente. No se supone que la lista de diferentes sales que se indica a continuación esté completa y sea limitante.

Los compuestos de conformidad con la invención, que contienen uno o más grupos ácidos, se pueden utilizar de conformidad con la invención, por ejemplo, como sus sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales amónicas. Los ejemplos más precisos de ejemplos de dichas sales incluyen sales sódicas, sales potásicas, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora como la EMEA (Europe) y/o la FDA (Estados Unidos) y/o agencia reguladora estatal para el uso en animales, preferentemente en humanos.

Las sales respectivas de los compuestos de conformidad con la invención pueden obtenerse mediante métodos acostumbrados que son conocidos por la persona con experiencia en la materia, por ejemplo, poniendo en contacto éstas con una base orgánica o inorgánica en un solvente 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 que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiados para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden ser usados, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o que pueden ser

20

24

apropiadas para estudiar la actividad moduladora de γ -secretasa de un compuesto de conformidad con la invención de cualquier manera apropiada, tal como cualquier ensayo in vitro apropiado.

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

La presente invención incluye además derivados/profármacos (incluyendo las sales de ellos) de los compuestos de conformidad con la invención que contienen grupos fisiológicamente tolerables y escindibles, 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 incluye además 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 tal célula u organismo bajo condiciones fisiológicas.

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

Los compuestos de conformidad con la fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con los métodos publicados en la literatura o por métodos análogos.

24
25

Dependiendo de las circunstancias del caso específico, con el fin de evitar reacciones colaterales durante la síntesis de un compuesto de la fórmula general (I), puede resultar necesario o ventajoso bloquear grupos funcionales temporalmente mediante la introducción de grupos protectores, y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en la forma de grupos precursores y convertirlos en una etapa posterior en los grupos funcionales deseados. Las estrategias sintéticas, grupos protectores y grupos precursores son conocidos para la persona con experiencia en la materia.

Si se desea, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser purificados mediante procedimientos de purificación acostumbrados, por ejemplo, mediante la recristalización o cromatografía. Los materiales de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) están comercialmente disponibles o pueden prepararse de conformidad con, o de manera análoga a, procedimientos en bibliografía.

Éstos pueden servir como una base para la preparación de los otros compuestos de conformidad con la invención mediante varios métodos bien conocidos para la persona con experiencia en la materia.

La invención también se refiere a un compuesto de la invención para ser usado como medicamento. Los compuestos son tal como se definen anteriormente, además con respecto al medicamento, las modalidades como se describen a continuación con respecto al uso de la invención, por ejemplo, formulación, aplicación y combinación, también se aplican a este aspecto de la invención.

82

26

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

Los detalles referentes a dicho uso se describen adicionalmente a continuación.

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

Como se utiliza en la presente, el término “modulación de actividad de γ -secretasa” se refiere a un efecto en el procesamiento del APP mediante el complejo de γ -secretasa. Preferentemente, se refiere a un efecto en el que la velocidad total del procesamiento del APP permanece prácticamente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que se cambian las cantidades relativas de los productos procesados, con más preferencia, de manera tal que se reduce la cantidad del péptido A β 42 producido. Por ejemplo, puede producirse una especie diferente de Abeta (por ejemplo, Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo, la relación de Abeta-40 con respecto a Abeta-42 se cambia, preferentemente aumenta).

Por ejemplo, la actividad de gamma-secretasa puede medirse mediante la determinación del procesamiento del APP, por ejemplo, mediante la determinación de los niveles de especies de péptido Abeta producidos, con más importancia los niveles de Abeta-42 (ver la sección de ejemplo, más abajo).

Previamente se ha mostrado que el complejo γ -secretasa también está involucrado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de

23

27

señalización que juega un rol crucial en los procesos de desarrollo (por ejemplo, revisado en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129).

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

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

Dentro del significado de la invención, "efecto en la actividad de procesamiento de Notch" incluye tanto una inhibición como una activación de la actividad de
10 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 que 20, preferentemente menor que 10, con mayor preferencia menor que 5, con la máxima preferencia menor que 2 en el
15 ensayo respectivo tal como se describe en Shimizu y otros (2000) Mol. Cell. Biol, 20: 6913 a una concentración de 30 μ M.

Una modulación de γ -secretasa tal puede llevarse a cabo, por ejemplo, en animales como mamíferos. Los mamíferos ilustrativos son ratones, ratas, conejillos de indias, monos, perros, gatos. La modulación también puede llevarse
20 a cabo en humanos. En una modalidad particular de la invención, dicha modulación se realiza in vitro o en cultivo celular. Como es conocido para la persona con experiencia en la materia, están disponibles diversos ensayos in vitro y de cultivo celular.

84

28

Los ensayos ilustrativos útiles para medir la producción de fragmentos APP C-terminales en líneas celulares o animales transgénicos mediante análisis de transferencia Western, incluyen pero sin limitarse a aquellos descritos en Yan y otros, 1999, Nature 402, 533-537.

- 5 Un ejemplo de un ensayo de γ -secretasa in vitro se describe en la patente WO-03/003635. En este ensayo un sustrato de péptido adecuado se pone en contacto con una preparación de γ -secretasa y se mide la capacidad de escindir el sustrato.

Las concentraciones de los diversos productos de la escisión de la γ -secretasa
10 (los péptidos A β) pueden determinarse mediante varios métodos conocidos por una persona con experiencia en la materia. Los ejemplos para tales métodos incluyen la determinación de los péptidos mediante espectrometría de masa o detección mediante anticuerpos.

Los ensayos ilustrativos útiles para la caracterización del perfil de péptidos A β
15 solubles en medio de células cultivadas y fluidos biológicos incluyen pero sin limitarse a aquellos descritos por Wang y otros, 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894-31902. En este ensayo se usa una combinación de inmunoprecipitación de péptidos Abeta con anticuerpos específicos y la detección y cuantificación de las especies de péptidos con espectrometría de masa de tiempo de vuelo de
- ionización con desorción láser, asistida con matriz.
20

Los ensayos ilustrativos útiles para medir la producción de péptidos Abeta-40 y Abeta-42 mediante ELISA incluyen, pero sin limitarse a, aquellos descritos en Vassar y otros, 1999, Science 286, 735-741. Información adicional se describe, por

85

29

ejemplo, en N. Ida y otros (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908, y M. Jensen y otros (2000) Mol. Med. 6, 291. Los anticuerpos apropiados están disponibles de, por ejemplo, The Genetics Company, Inc., Suiza. Los equipos a base de anticuerpos también están disponibles de Innogenetics, Bélgica.

- 5 Las células que pueden emplearse en tales ensayos incluyen células que expresan endogenamente el complejo γ -secretasa y células transfectadas que expresan transitoria o permanentemente algunos o todos los interactores del complejo de γ -secretasa. Numerosas líneas celulares disponibles apropiadas para tales ensayos son conocidas por la persona con experiencia en la materia.
- 10 Las células o líneas celulares de origen neuronal o glial son particularmente apropiadas. Además, pueden usarse las células y tejidos del cerebro, así como preparaciones de homogenados y membranas de las mismas (Xia y otros, 1998, Biochemistry 37, 16465-16471).

Tales ensayos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, para estudiar el efecto de
15 los compuestos de conformidad con la invención en diferentes condiciones y configuraciones experimentales.

Además, tales ensayos pueden llevarse a cabo como parte de estudios funcionales del complejo γ -secretasa.

Por ejemplo, ya sea uno o más interactores (ya sea en su forma de tipo natural o
20 portando ciertas mutaciones y/o modificaciones) del complejo γ -secretasa de un animal, preferentemente un mamífero, con mayor preferencia humanos, podría expresarse en ciertas líneas celulares y podría estudiarse el efecto de los compuestos de conformidad con la invención.

Las formas mutadas del (de los) interactor(es) utilizado(s) pueden ser, ya sea formas mutadas que se han descrito en ciertos animales, preferentemente mamíferos, con mayor preferencia humanos, o formas mutadas que no han sido previamente descritas en dichos animales.

- 5 Las modificaciones de los interactores del complejo γ -secretasa incluyen tanto cualquier modificación fisiológica de dichos interactores como otras modificaciones que se han descrito como modificaciones de proteínas en un sistema biológico.

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

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

La invención se refiere además al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de γ -

- 15 secretasa.

La actividad de la γ -secretasa puede modularse de diferentes maneras, es decir, dando como resultado diferentes perfiles de los diversos péptidos $A\beta$.

Se prefieren los usos de un compuesto para la modulación de la actividad γ -secretasa que dan como resultado una disminución en la cantidad relativa de

20 péptidos $A\beta_{42}$ producidos.

Las respectivas dosificaciones vías de administración, formulaciones, etc. se describen con más detalle a continuación.

27

31

La invención se refiere además al uso de los compuestos de conformidad con la invención para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42. Generalmente la enfermedad con elevados niveles de producción y depósito de péptido Abeta en el cerebro es la enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía amiloidea cerebral, demencia arterioesclerótica, demencia pugilística o síndrome de Down, preferentemente AD.

Como se utiliza en la presente, se pretende que el término “tratamiento” se refiera a todos los procesos en los que puede haber un retardo, interrupción, retención o suspensión de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Como se utiliza en la presente, el término “nivel elevado de producción de A β 42” se refiere a una condición en la que la relación de producción del péptido A β 42 aumenta debido a un aumento general en el procesamiento de APP o, preferentemente, se refiere a una condición en la que la producción del péptido A β 42 aumenta debido a una modificación del perfil de procesamiento de APP en comparación con el APP de tipo natural y situación no patológica.

Como se describió anteriormente, tal nivel elevado de A β 42 es una marca distintiva de pacientes que desarrollan o padecen la enfermedad de Alzheimer. Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede radicar en su penetración mejorada al CNS.

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

~~28~~
32

En una modalidad preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la invención en una mezcla con un portador inerte, en donde dicho portador inerte es un portador farmacéutico.

- 5 El término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua o aceites, que incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, incluyendo, pero sin limitarse a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua
- 10 es un portador preferido cuando la composición farmacéutica es administrada oralmente. Las dextrosas salina y acuosa son los portadores preferidos cuando la composición farmacéutica es administrada de forma intravenosa. Las soluciones salinas, la dextrosa acuosa y las soluciones de glicerol se emplean preferentemente como portadores líquidos para soluciones inyectables. Los
- 15 excipientes farmacéuticos apropiados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerina, talco, cloruro de sodio, leche descremada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Si se desea, la composición también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o
- 20 emulsionantes, o agentes reguladores de pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglomerantes y

29

33

portadores tradicionales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir portadores estándar como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina de sodio, celulosa, carbonato magnésico, etc. Los ejemplos de portadores farmacéuticos apropiados se describen en

5 "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, preferentemente, en forma purificada, junto con una cantidad apropiada de portador para proporcionar la forma para la apropiada administración al paciente. La formulación deberá ajustarse al modo de administración.

10 Los compuestos de conformidad con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos son apropiados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma. Tales compuestos adicionales incluyen fármacos mejoradores del conocimiento tales como los inhibidores de

15 acetilcolinesterasa (por ejemplo, Donepezil, Tacrina, Galantamina, Rivastigmina), antagonistas de NMDA (por ejemplo, Memantina) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, Ariflo) o cualquier otro fármaco conocido por una persona con experiencia en la materia apropiado para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Tales compuestos también incluyen fármacos reductores de colesterol tal como las

20 estatinas (por ejemplo, simvastatina). Éstos compuestos pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas de unos con otros o en la forma de preparaciones farmacéuticas.

Se conocen diversos 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 γ -secretasa, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas y microcápsulas:

- 5 Sin no se suministra directamente al sistema nervioso central, preferentemente el cerebro, resulta ventajoso seleccionar y/o o modificar métodos de administración de tal forma que permita que el compuesto farmacéutico cruce la barrera sangre-cerebro.

Los métodos de introducción incluyen, pero sin limitarse a, las vías intradérmica,
10 intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral.

Los compuestos pueden ser administrados mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión, mediante inyección en bolo, mediante absorción a través de los recubrimientos epiteliales o mucocutáneos y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos.

- 15 La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención dentro del sistema nervioso central mediante cualquier vía apropiada, incluyendo la inyección intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal
20 como un reservorio Ommaya. También se puede usar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante.

34

35

En otra modalidad, el compuesto se puede suministrar en una ampolla, en particular un liposoma (Langer (1990) *Science* 249, 1527).

En aún otra modalidad, el compuesto puede ser suministrado mediante un sistema de liberación controlada. En una modalidad, puede usarse una bomba (Sefton
 5 (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, pueden utilizarse materiales poliméricos (Ranger and Peppas (1983) *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23, 61; Levy y otros (1985) *Science* 228, 190; During y otros (1989) *Ann. Neurol.* 25, 351; Howard y otros (1989) *J. Neurosurg.* 71, 858). En aún
 10 otra modalidad, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca del objetivo terapéutico, es decir, el cerebro, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, 1984, In: *Medical Applications of Controlled Release*, supra, Vol. 2, 115). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (1990, *Science* 249, 1527).

15 Con el fin de seleccionar un modo apropiado administración, la persona con experiencia en la materia también considerará vías de administración que hayan sido seleccionadas para otros fármacos contra el Alzheimer.

Por ejemplo, Aricept/Donpezil y Cognex/Tacrina (todos inhibidores de acetilcolinesterasa) se toman oralmente, Axura/Memantina (un antagonista del
 20 receptor NMDA) se ha lanzado tanto como tabletas/líquido como en una solución i.v.

Además, la persona con experiencia en la materia tomará en cuenta la información disponible con respecto a las vías de administración de los

miembros de la familia de NSAID en pruebas clínicas y otros estudios que investigan su efecto en la enfermedad de Alzheimer.

Con el fin de seleccionar la dosificación adecuada, la persona con experiencia en la materia elegirá una dosificación de la cual se haya demostrado que no es tóxica en
5 estudios preclínicos y/o clínicos y que puede estar de acuerdo con los valores dados de antemano, o que pueden desviarse de ellos.

La dosis precisa a emplearse en la formulación también dependerá de la vía de administración y de la seriedad de la enfermedad o desorden, y deberá decidirse de acuerdo con el criterio del médico y de las circunstancias de cada uno de los
10 pacientes. Sin embargo, los intervalos de dosificación adecuada para la administración intravenosa son por lo general de aproximadamente 20-500 microgramos de compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación apropiados para la administración intranasal son por lo general de aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso
15 corporal. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo in vitro o animal.

Un modelo animal ilustrativo es la cepa "Tg2576" de ratón transgénico que contiene una forma APP695 con la mutación doble KM670/671NL. Como referencia ver, por ejemplo, la patente US5877399 y Hsiao y otros (1996) Science
20 274, 99 y también Kawarabayashi 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.

33

37

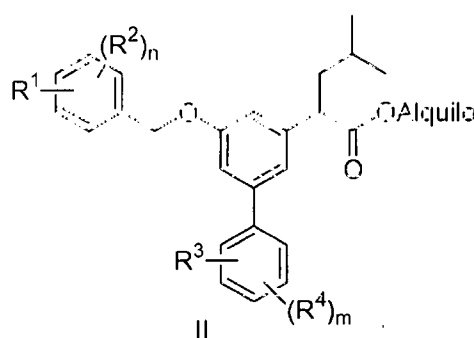
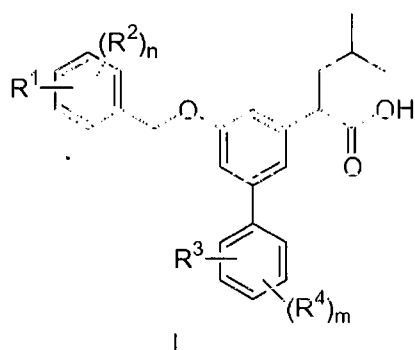
Está disponible información importante proveniente de diversos estudios para la persona con experiencia en la materia, los que son instructivos para que la persona con experiencia seleccione la dosis apropiada para el régimen terapéutico elegido.

Se han publicado numerosos estudios en los que se describe los efectos de moléculas en la actividad γ -secretasa. Los estudios ilustrativos son 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.

10 Descripción general de la síntesis

La siguiente descripción general es para propósitos ilustrativos solamente y de ninguna manera pretende limitar la invención.

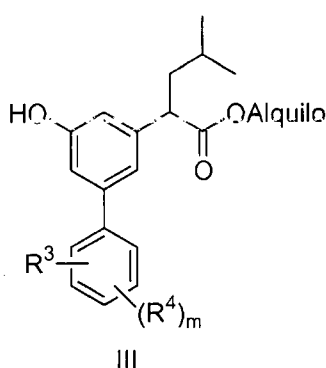
El compuesto de la Fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como en la Fórmula I, pueden obtenerse mediante hidrólisis de éster II bajo condiciones de hidrólisis ácida o básica estándar, incluyendo la reacción con NaOH, a temperatura ambiente, durante varias horas, en una mezcla solvente apropiada, tal como agua, tetrahidrofurano (THF) y metanol.



34
38

El Compuesto II, en donde el alquilo incluye metilo y etilo, puede obtenerse mediante la alquilación del compuesto III con bromuros de bencilo, cloruros de bencilo, tosilatos de bencilo o mesilatos de bencilo bajo condiciones de bencilación típicas, por ejemplo, en DMF o THF en presencia de base, tal como

5 carbonato potásico o carbonato de cesio con intervalos desde 25-120 grados C. El Compuesto II también puede obtenerse mediante la reacción del compuesto III con un alcohol bencílico bajo condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en THF o tolueno en presencia de azodicarboxilato y trifenilfosfina dietilo.



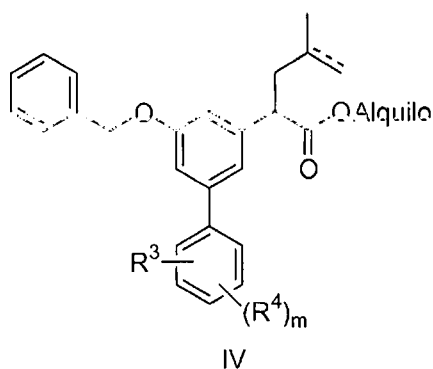
10

El Compuesto III puede prepararse mediante la desbencilación del compuesto IV mediante la hidrogenación en alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH en presencia de Pd-C. La desbencilación también se puede alcanzar con otros métodos, tal

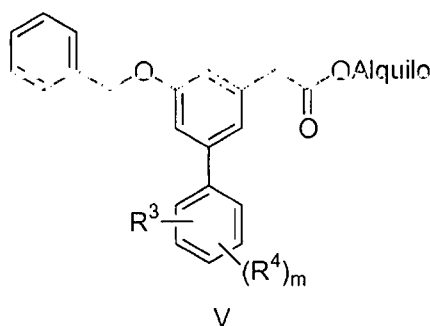
15 como BBr₃ en DCM, NaCN en DMSO/ 120-200 °C o LiCN en DMF/ 120-200 °C.

35

39



El compuesto IV puede prepararse a partir de la alquilación de un compuesto V con bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo. El tratamiento del
 5 compuesto V 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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido por la adición de bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo produce el compuesto V alquilado.

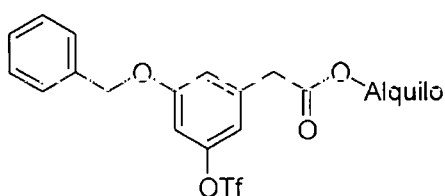


10

El compuesto V puede prepararse a partir del compuesto VI a través de una reacción de acoplamiento con un ácido arilborónico bajo condiciones Suzuki de carbonato de sodio acuoso en DME en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

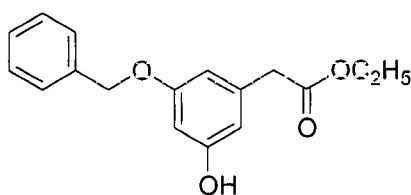
15

36
40



VI

El compuesto VI intermedio puede prepararse a partir del compuesto VII con
anhídrido de trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de un equivalente
5 de piridina a 0 °C.

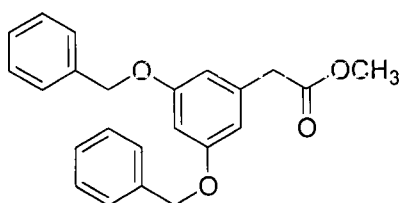


VII

El éster VII fenólico intermedio puede prepararse a partir de mono-desbenzilación
10 del compuesto VIII. La mono-desbenzilación selectiva del compuesto VIII puede
lograrse mediante el tratamiento con 1.1 equivalentes de base, por ejemplo,
hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en solución de etanol o metanol en
presencia de un catalizador de Pd-C bajo una atmósfera de hidrógeno (<
413.7 kPa (60 psi)) en un agitador Parr. Se deja que la reacción continúe hasta
15 que se haya consumido un equivalente de hidrógeno.

37

41



VIII

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

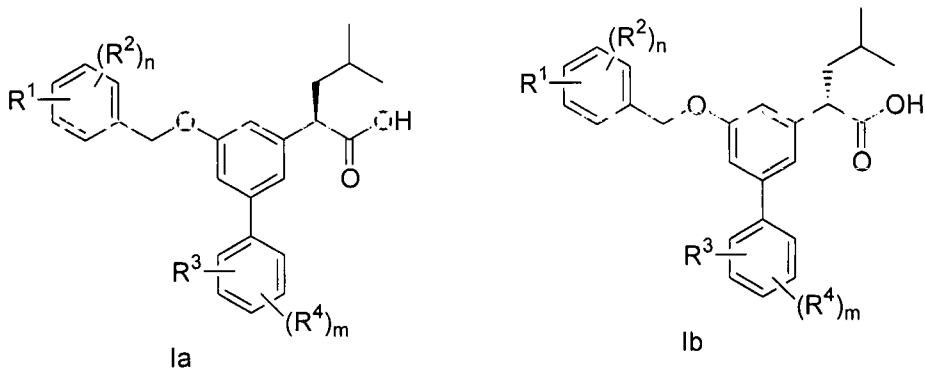
El compuesto I tiene un centro quiral α al grupo carboxílico, y puede existir como uno o dos enantiómeros (o una mezcla de éstos, en donde el exceso enantiomérico puede o no estar presente). Se muestran los enantiómeros Ia (enantiómero R) y Ib (enantiómero S). Los enantiómeros puros Ia y Ib se obtienen
10 mediante separación quiral usando una columna quiral. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden separarse mediante resoluciones a través de la formación de sales de aminas quirales o recristalizaciones fraccionarias. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden obtenerse a partir de resolución cinética del racemato de ésteres correspondientes usando enzimas de lipasa, por ejemplo, Ak Amano,
15 lipasa PS Amano, lipasa A Amano, lipasa M Amano, lipasa F-15 Amano, lipasa G Amano (de Biocatalytics Inc) en disolventes orgánicos acuosos, por ejemplo, DMF acuoso, DMSO, éter etílico-t-butilo o soluciones acuosas de tritón X-100.

Ambos enantiómeros del compuesto I pueden prepararse a partir de la síntesis quiral. Los compuestos Ia y Ib pueden obtenerse a partir de la eliminación de los

38

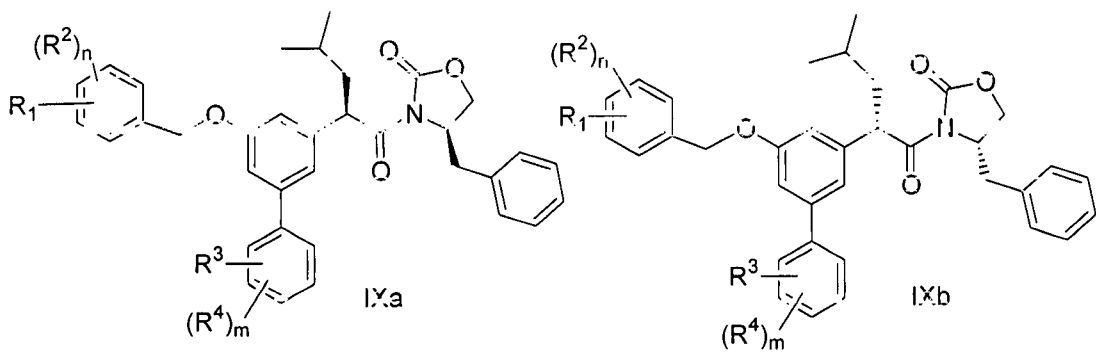
42

grupos quirales auxiliares de los compuestos IXa y IXb respectivamente con hidróxido de litio en THF acuoso en presencia de peróxido de hidrógeno.

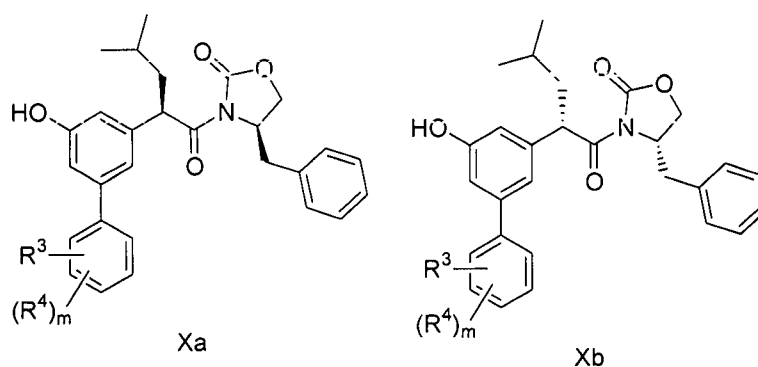


5

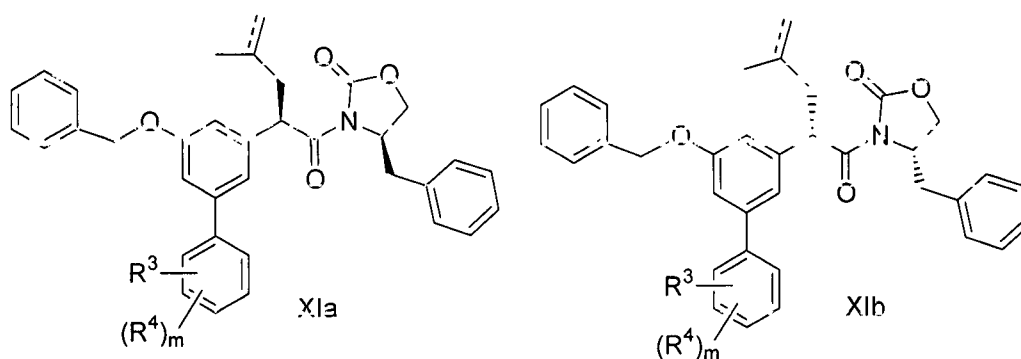
Los compuestos IXa y IXb pueden obtenerse mediante el acoplamiento de los compuestos Xa y Xb con bromuros de bencilo, cloruros o tosilatos o mesilatos bajo condiciones base típicas, por ejemplo, en DMF o THF en la presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio. La temperatura
10 varía de 25-120 grados C. Los compuestos IXa y IXb pueden también obtenerse mediante la reacción de acoplamiento de los compuestos Xa y Xb con alcoholes bencílicos bajo condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en THF o tolueno en presencia de dietil azodicarboxilato y triphenilfosfina.



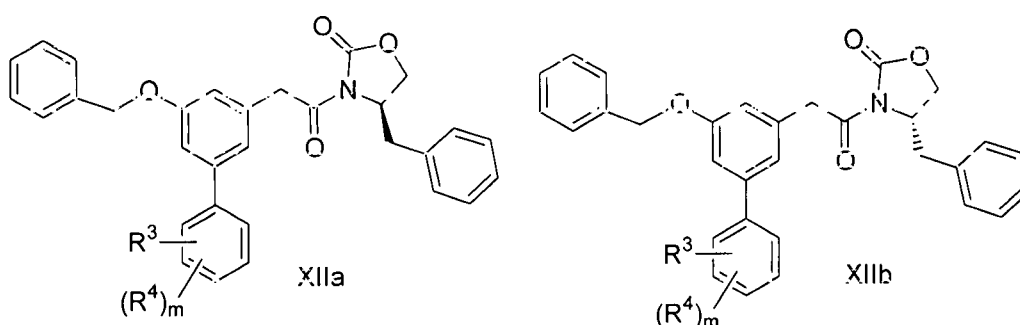
15



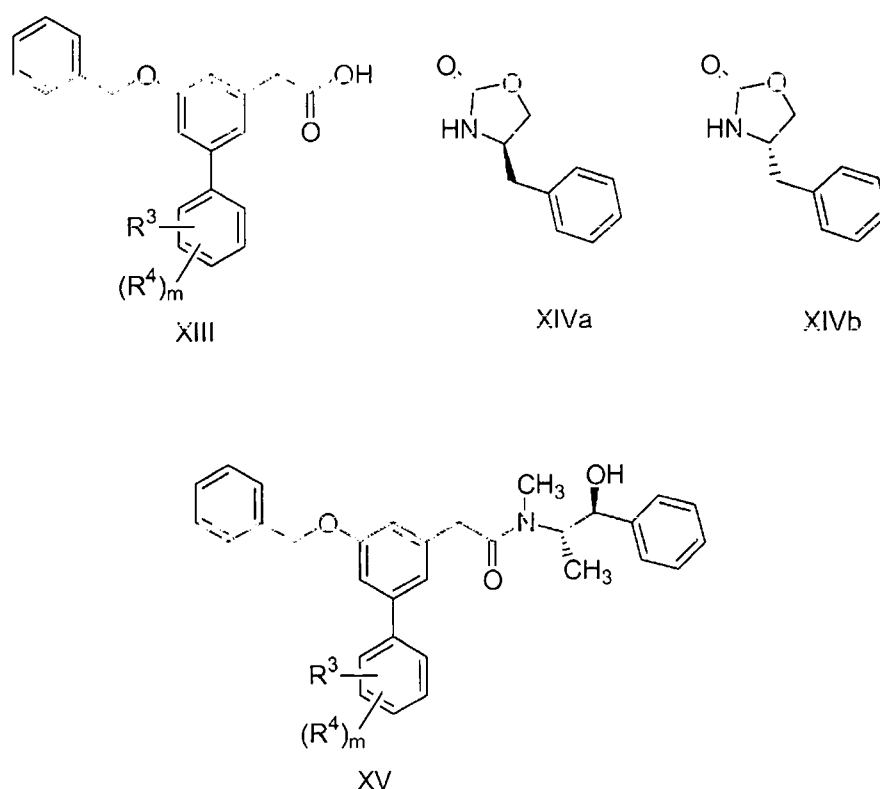
Los compuestos Xa y Xb pueden prepararse a partir de la desbenzilación de los compuestos XIa y XIb respectivamente mediante la hidrogenación en un
 5 disolvente alcohólico, por ejemplo, MeOH o EtOH, en presencia de Pd-C.



Los compuestos XIa y XIb pueden prepararse a partir de la alquilación de los compuestos XIIa y XIIb respectivamente con bromuro de sec-butilo o bromuro de
 10 sec-butenilo. El tratamiento de los compuestos XIIa y XIIb en THF u otro disolvente aprótico con bases, por ejemplo, bis(trimetilsilil) amida de litio, bis(trimetilsilil) amida de sodio, o diisopropilamida de litio a -78°C , seguido por la adición de electrófilos, bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo, produce compuestos alquilados XIa y XIb respectivamente.



Los compuestos XIIa y XIIb pueden prepararse a partir del compuesto intermedio XIII mediante el acoplamiento con isómero R de 4-bencilo-oxazolidin-ona XIVa o isómero S de 4-bencilo -oxazolidin-ona XIVb mediante los procedimientos de Evans. Los compuestos intermedios XIII pueden reaccionar con cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de isopropilo en THF en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o N-metilmorfolina, a anhídridos mezclados o cloruros de ácido que luego se hicieron reaccionar con la sal de litio de XIVa o XIVb en THF. Otros grupos quirales auxiliares pueden también usarse en la síntesis quiral, por ejemplo, pseudoefedrina a través de A. G. Myers conditions (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361-9362). El tratamiento del enantiómero de pseudoefedrina con cloruros de ácido carboxílico o anhídrido conduce a un derivado XV de amida. Las amidas son tratadas con una base fuerte, por ejemplo, diisopropilamida de litio en presencia de cloruro de litio, seguido por la adición de un agente de alquilación para producir los productos alquilados correspondientes. El grupo quiral auxiliar luego puede ser eliminado en hidrólisis ácida para producir los compuestos quirales objetivo.



- 5 El compuesto intermedio XIII puede obtenerse a partir de la hidrólisis del éster del compuesto V con base en una solución alcohólica-acuosa, por ejemplo, LiOH o NaOH en una solución acuosa de metanol.

Procedimientos sintéticos

- 10 Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte a menos que se indique de otra forma. Los espectros NMR se obtuvieron en un Bruker dpx400. LCMS se llevó cabo en un Agilent 1100 utilizando una columna ZORBAX® SB-C18, 4.6 x 75 mm, de 3.5 micras para el método A. El flujo de la columna fue de 1 ml/min y los solventes utilizados fueron agua y acetonitrilo (TFA al 0.1 %) con

48

46

un volumen de inyección de 10 µl. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm.
Los análisis de pureza quiral se realizaron mediante columnas quirales

Abreviaturas

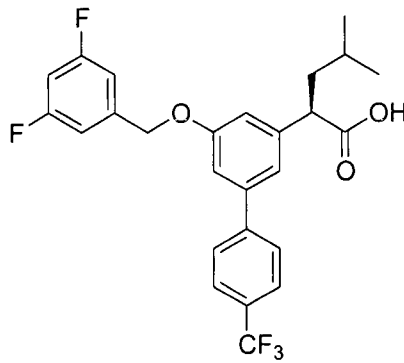
Ac	Acetilo
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
e.e.	Exceso enantiomérico
Eq	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramo
h	Hora
ISCO	Cromatografía ISCO Telidina
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
l	Litro
LCMS	Cromatografía de líquidos - espectrometría de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
Me	Metilo
min	Minuto
mol	Mol
NMR	Resonancia magnética nuclear
q	Quarteto
RT	Tiempo de retención
s	Singlete
sat	Saturado
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

#3
47

EJEMPLOS

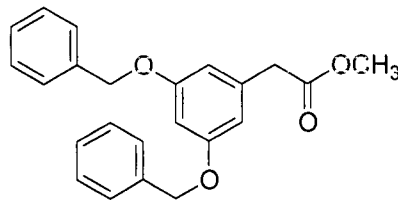
Ejemplo 1

Ácido (R) 2-[5-(3,5-Difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenilo-3-il]-4-metil-
5 pentanoico



Síntesis racémica y separación quiral

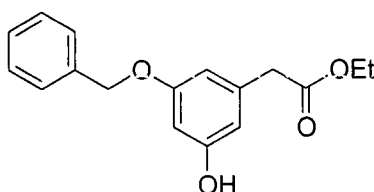
10 a) Éster metílico del ácido (3,5-Bis-benciloxi-fenil)-acético



Una mezcla de éster metílico del ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (de Aldrich, 70 g, 0.385 mol), bromuro de bencilo (137 ml, 1.16 mol), carbonato potásico
15 (160 g, 1.16 moles) y DMF (1.5 L) bajo N_2 se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante toda 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 se enjuagó con heptano sucesivamente para remover el bromuro de o para dar los compuestos base (123.7 g) como un sólido de color café, el cual se secó al aire para la siguiente reacción. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (M+H) 363.15, encontrado 363.

b) Éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético



10

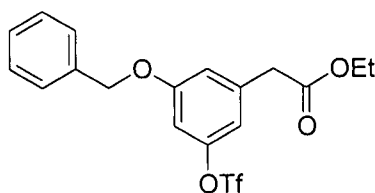
Una solución de 50 gramos (1.38 moles) de éster metílico del ácido (3,5-Bis-benciloxi-fenil)-acético y NaOH (6.6 g, 1.65 moles) en 1 L de EtOH en presencia de 10 % de Pd-C se hidrógeno en un agitador Parr hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y después, el catalizador y el solvente se removieron para dar un residuo de aceite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice ISCO (ISCO) usando EtOAc-heptano como eluyentes (gradiente de 10 % a 75 % de EtOAc) para dar 25 gramos (65 % de rendimiento) del compuesto base (1b). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.15-1.20 (t, 3H), 3.4-(s,2H), 4.05-4.1 (q, 2H), 4.9 (s, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.4 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H); calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (M+H) 287.3, encontrado 287.

20

45

49

c) Éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético

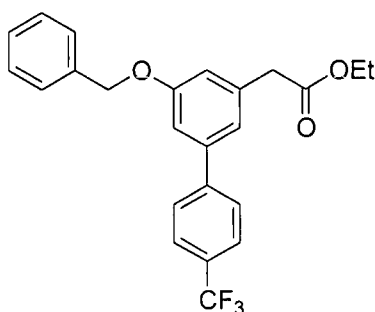


- 5 A una solución de éster etílico de ácido 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético (74.4 g, 0.26 mol) en diclorometano (700 ml) se agregó piridina (62.5 ml, 0.78 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (65.6 ml, 0.39 mol), durante 1.5 h, manteniendo la temperatura interna debajo de 5 °C y se agitó por 0.5 horas adicionales a 0 °C.
- 10 Esta mezcla de reacción se vertió a una mezcla de 1 N HCl (420 ml), y (105 g) de hielo húmedo y se agitó por 0.5 horas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones combinadas se enjuagaron con agua (2 x 100 ml), solución saturada de NaHCO₃ acuoso (2 x 100 ml), y salmuera (2 x 100 ml). Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y concentraron *al vacío* para recibir
- 15 un líquido rojizo (108 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Calculado para C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) 419.07, encontrado 419.1.

d) Éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

46

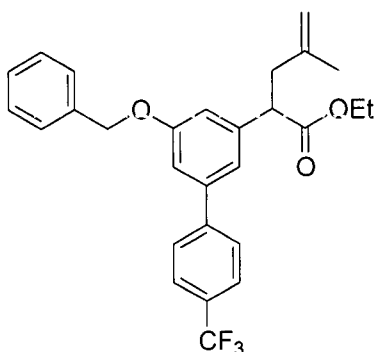
50



Una mezcla de éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-
acético (108 g, 0.26 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (55.6 g, 0.29 mol),
5 1,2-dimetoxietano (1.1 L) y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 129 ml, 0.26 mol) se agitó
mecánicamente mientras purgaba N_2 a temperatura ambiente por 10 min. A este
sistema se agregó $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (480 mg, 0.42 mmol) y se calentó a reflujo (95 °C)
por 2.5 horas. La mezcla de color rojo-café se diluyó con EtOAc (0.5 L) y se
enjuagó con una solución saturada de NaHCO_3 acuoso (3 x 200 ml) y salmuera (2
10 x 200 ml). La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró *al vacío*. La mezcla
cruda se purificó mediante cromatografía de columna ISCO para obtener el éster
etílico del ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (107 g, 100 %).
 $^1\text{H-NMR}$ (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 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$
15 (M+H) 415.14, encontrado 415.2.

**e) Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-
pent-4-enoico**

42
51

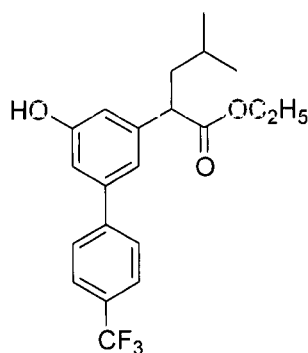


A una solución de **Compuesto 1d** (4.9 g, 11.8 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó gota a gota $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1N en THF, 14.2 ml, 14.2 mmol). La mezcla de
 5 reacción se agitó por 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se agregó gota a gota 3-bromo-2-metil-propeno (1.25 ml, 12.4 mmol). La solución se calentó lentamente hasta $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 0.5 h. La reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y purificaron mediante cromatografía de columna para dar el
 10 **Compuesto 1e** (5.1 g, 92 %) como un aceite claro; ^1H NMR (400 MHz, cloroFORMO-D) δ ppm 1.19 - 1.29 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 5 H), 7.67 (s, 4 H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H), 469.19, encontrado 469.

15

f) Éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico

48
52



Una mezcla del **Compuesto 1e** (5.1 g, 10.9 mmol), 10 % Pd/C (500 mg) en EtOH (50 ml) se hidrogenó bajo H₂ (275.8 kPa (40 psi)) en un agitador Par por 20h. La
 5 mezcla de reacción resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto 1f (4.2 g, 100 %) como un aceite claro; ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H), 1.25 (m, 3 H), 1.49 – 1.61 (m, 1 H), 1.65 – 1.70 (m, 1 H), 1.95 – 2.05 (m, 1 H), 3.67 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 4.10 – 4.29 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.97 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.65 (s, 4 H);
 10 calculado para C₂₁H₂₃F₃O₃ (M+H) 381.16, encontrado 381.

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

A una solución del Compuesto 1f (4 g, 10 mmol) en DMF se agregó carbonato de cesio (g, 15 mmol) y luego bromuro de 3, 5 difluorobencilo. La solución resultante se
 15 agitó a temperatura ambiente por 18 h y luego se enfrió con agua. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó, secó y evaporó para dar un residuo (5 g). Luego, el crudo se puso en 1N KOH en MeOH (3eq.) en reposo durante toda la noche. La solución se acidificó con HCl y luego se extrajo

49

53

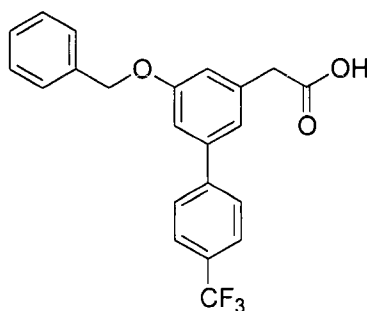
con EtOAc. Luego, la capa orgánica se enjuagó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , luego se evaporó en un evaporador rotatorio para dar un producto crudo. El crudo fue heptano triturado para dar 4.3 g (rendimiento de 91 %) de producto (R) y (S).

La mezcla racémica se separó de forma quiral con columna Chiralpak AD usando metanol y acetonitrilo que contiene 0.1 % de ácido fórmico como un eluyente para obtener enantiómero (R), Compuesto 1, y enantiómero (S), Compuesto 2, respectivamente.

Se encontró que el enantiómero (R) tiene una rotación de -27.29 grados en MeOH y el enantiómero (S) tiene una rotación de $+25.2$ grados en MeOH. Los centros de estereoquímica absoluta se asignaron por correlación con los materiales sintéticos descritos a continuación.

Síntesis quiral del ácido (R) -2-[5-(3,5-Difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

15 h) Ácido 5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



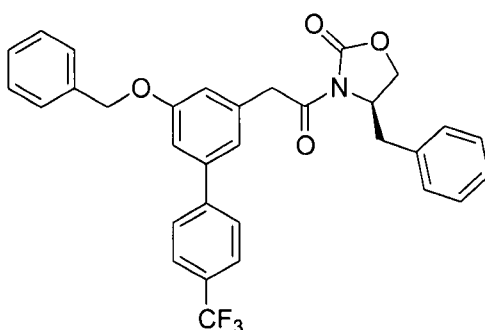
A una solución de éster etílico del ácido(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (120 g, 0.29 mol) en THF (1.2 L) se agregó agua (240 ml), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

SD
54

(16 g, 0.32 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La solución se filtró y concentró *al vacío* para remover THF. El líquido espeso resultante se acidificó a pH 2 mediante la adición de solución de HCL acuoso 2N y la suspensión blanca se agitó de forma mecánica por 1h a
 5 temperatura ambiente. El producto blanco húmedo se recobró después de la filtración y se disolvió en EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó del agua, se secó (MgSO₄) y concentró *al vacío* para obtener ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (105 g, 94 %).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 3.64 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.34-
 10 7.50 (m, 5H), 7.81 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 12.25 (bs, 0.6H); calculado para C₂₂H₁₇F₃O₃ (M+H) 387.11, encontrado 387.1.

i) 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona



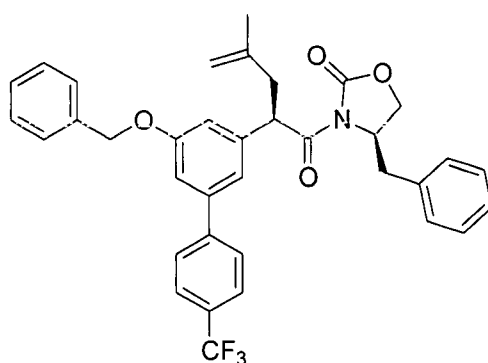
15

A una solución agitada mecánicamente de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (20 g, 52 mmol) en THF (104 ml) a -78 °C se agregó N-metil morfolina (NMM) (6.3 ml, 57 mmol) y cloruro de trimetilacetilol (7.0 ml, 57 mmol) manteniendo
 20 la temperatura interna debajo de -70 °C. Esta mezcla se agitó a -78 °C por

57
55

15 minutos y 0 °C a 1h. El sólido blanco se filtró para recibir el anhídrido en el filtrado que se enfrió a -78 °C. En un matraz separado, a una solución de (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (9.6 g, 54.4 mmol) en THF (109 ml) a -78 °C se agregaron nBuLi (1.6M en hexanos, 34 ml, 54.4 mol), gota a gota, manteniendo la temperatura
 5 interna debajo de -70 °C y se agitó a -78 °C por 45 min. Este auxiliar quiral metalizado se canalizó al anhídrido a -78 °C y se calentó a 0 °C durante 1.5h. Además, la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 minutos y se detuvo agregando en exceso la solución saturada de NH₄Cl acuoso. La solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃ acuoso (3
 10 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ y el solvente se removió *al vacío*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice ISCO para rendir 20.3 g (72 %) de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco.
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.76 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.04-7.46 (m, 13H), 7.67 (s, 4H); calculado para C₃₂H₂₆F₃NO₄ (M+H) 546.16, encontrado 546.3.

j) 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona



A una solución incolora de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-
 acetil]-oxazolidin-2-ona (6.0 g, 11.00 mmol) en THF seco (22 ml) a -78°C se
 5 agregó hexametil disilazida sódica (NaHMDS) (1 M en solución de THF, 12.11 ml,
 12.11 mmol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna debajo de -75°C .
 La solución roja resultante se agitó a -78°C por 30 minutos. A esto se agregó 3-
 bromo-2-metil propeno (4.44 ml, 44 mmol) manteniendo la temperatura debajo de
 -75°C . Cuando la adición estaba cerca de completarse, la mezcla de reacción se
 10 volvió verde. En este punto el baño de hielo seco se removió rápidamente y se
 reemplazó con baño de agua hielo y se completó la adición. La mezcla de
 reacción se agitó a 0°C por 30 minutos adicionales y se detuvo con solución
 saturada de NH_4Cl acuoso. El sistema se diluyó con EtOAc (100 ml) y la fase
 orgánica se enjuagó con solución saturada de NaHCO_3 acuoso (3 x 50 ml) y se
 15 secó (MgSO_4). El solvente se removió *al vacío* y la mezcla cruda se purificó
 mediante columna de gel de sílice para producir 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-
 trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6.3 g, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.80 (s, 3H), 2.46 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.32
 (dd, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.43 (dd, 1H),

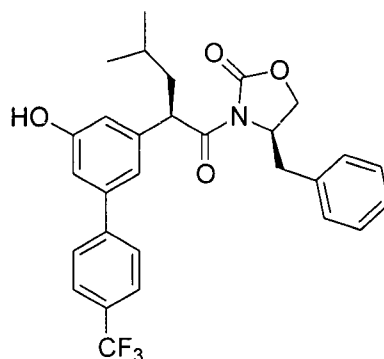
53

57

7.11 (d, 2H), 7.21-7.49 (m, 11H), 7.67 (s, 4H); calculado para $C_{36}H_{32}F_3NO_4$ (M+H) 600.23, encontrado 600.3.

k) 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-

5 oxazolidin-2-ona

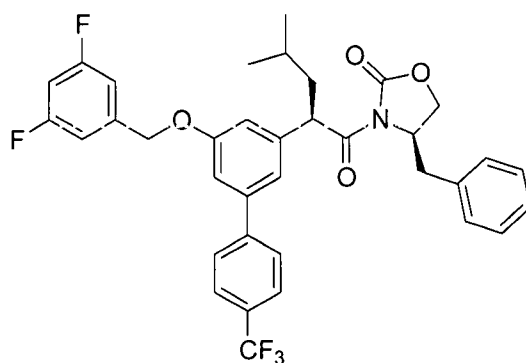


A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6.7 g, 11.2 mmol) en MeOH (150 ml) se agregó
10 10 % Pd/C (670 mg, 10 % en peso). La suspensión negra se hidrogenó a 310.3-310.3 kPa (45-45 psi) durante una noche. La mezcla se filtró a través de celita y el solvente se removió *al vacío* para obtener 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona relativamente pura (5.4 g, 93 %).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.67 (s, 4H); calculado para $C_{29}H_{28}F_3NO_4$ (M+H) 512.20, encontrado 512.3.

54
58

l) 4-bencil-3-{2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)- 4'-trifluorometil-bifenil-3- il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona

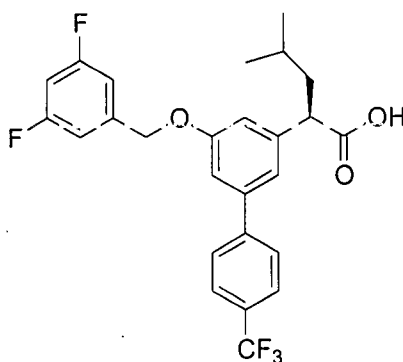


5

A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (18.77 g, 36.73 mmol) en acetonitrilo (184 ml) a 0 °C se agregó 1-bromometil-3,5-difluoro-benceno (7.13 ml, 55.10 mmol) y Cs₂CO₃ (23.94 g, 73.46 mmol) en porciones durante 5 minutos. La suspensión blanca
 10 resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El sólido blanco se filtró y el solvente se removió *al vacío* para obtener 4-bencil-3-{2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)- 4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona relativamente pura.

m) Ácido de 2-[5-(3,5-Difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
 15

55
59



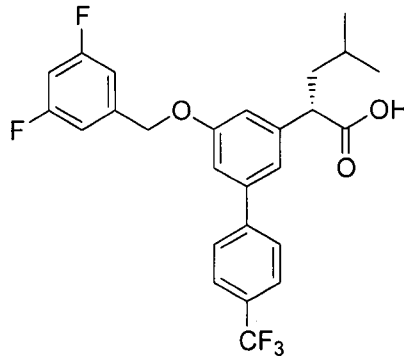
A una solución de 4-bencil-3-{2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)- 4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona (23.40 g, 36.73 mmol) en THF (180 ml) se
 5 agregó agua (60 ml). El sistema se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se agregó LiOH.H₂O (1.54 g, 36.73 mmol) y 30 % H₂O₂ (16.65 ml, 146.92 mmol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna debajo de 5 °C. La solución turbia resultante se agitó a 0 °C por 20 min. El exceso de H₂O₂ se contrarrestó agregando solución 1.5 M de Na₂SO₃ acuoso (97.9 ml, 146.92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por
 10 15 min. El solvente orgánico se removió *al vacío*. El líquido resultante se acidificó a pH 2 mediante la adición de solución 1 N de HCl acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró *al vacío* resultando en una mezcla cruda que se purificó mediante cromatografía de columnas de gel de sílice ISCO para producir ácido (R)-2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-
 15 bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (12.25 g, 70 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.93 (d, 6H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.07 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.66 (m, 4H); calculado para C₂₆H₂₃F₅O₃ (M+H) 479.45, encontrado 479.2.

56
60

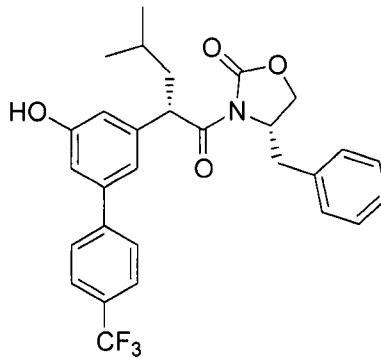
Ejemplo 2

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



5

a) 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona



10

El compuesto base se preparó a partir de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del Ejemplo 1, parte (k).

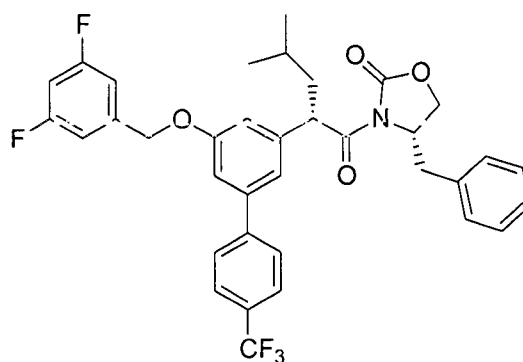
57

61

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.67 (s, 4H); calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 512.20, encontrado 512.3.

5

b) 4-bencil-3-{2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)- 4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona



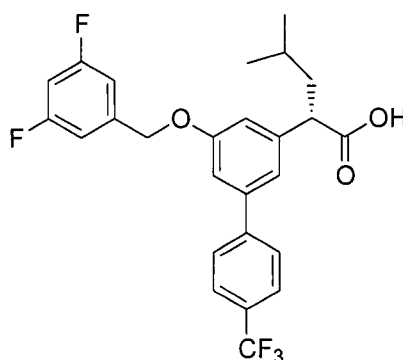
10

A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (0.400 g, 0.78 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se agregó 1-bromometil-3,5-difluoro-benceno (0.243 g, 1.17 mmol) y Cs_2CO_3 (0.508 g, 1.56 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó por 1h. El sólido blanco se filtró y el solvente se removió *al vacío* para obtener 4-bencil-3-{2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)- 4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona relativamente pura.

15

58
62

c) **Ácido 2-[5-(3,5-Difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**



5

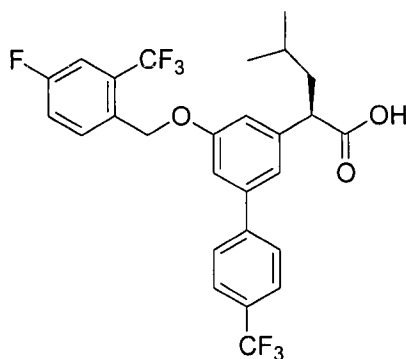
A una solución de 4-bencil-3-{2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)- 4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona (0.425 g, 0.67 mmol) en THF (10 ml) se agregó agua (3.5 ml). El sistema se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se agregó LiOH.H₂O (0.028 g, 0.67 mmol) y 30 % H₂O₂ (304 ml, 2.68 mmol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna debajo de 5 °C. La solución turbia resultante se agitó a 0 °C por 20 min. El exceso de H₂O₂ se enfrió agregando solución 1.5 M de Na₂SO₃ acuoso (1.79 ml, 2.68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 min. El solvente orgánico se removió *al vacío*. El líquido resultante se acidificó a pH 2 mediante la adición de solución 1 N de HCl acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y secó (MgSO₄). La mezcla se concentró *al vacío* para recibir una mezcla cruda que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice ISCO para producir ácido (S)-2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (0.295 g, 92 %).

54
63

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (d, 6H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.07 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.66 (m, 4H); calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) 479.45, encontrado 479.2.

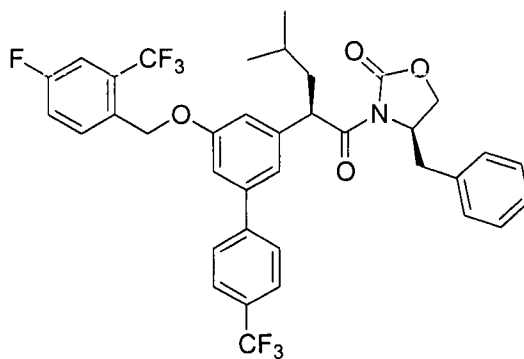
5 Ejemplo 3

Ácido (R) -2-[5-(4-flúoro-2-triflúorometil-benciloxi)-4'-triflúorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



10

a) **4-bencil-3-{2-[5-(4-flúoro-2-triflúorometil-benciloxi)-4'-triflúorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona**



15

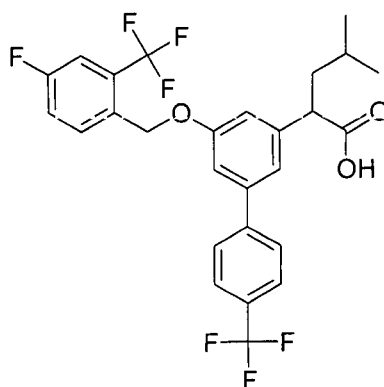
60

64

A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (como la que se preparó en el **Ejemplo 1**, paso (k))(0.400 g, 0.78 mmol) en acetonitrilo (3.9 ml) se agregó 1-bromometil-4-flúoro-2-trifluorometil-benceno (0.181 ml, 1.17 mmol) y Cs_2CO_3 (0.508 g, 1.56 mmol).

La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h. El sólido blanco se filtró y el solvente se removió *al vacío* para obtener 4-bencil-3-[2-[5-(4-flúoro-2-trifluorometil-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona relativamente pura.

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



A una solución de 4-bencil-3-[2-[5-(4-flúoro-2-trifluorometil-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (0.535 g, 0.78 mmol) en THF (9 ml) se agregó agua (3 ml). El sistema se enfrió a 0 °C. Para esta solución fría se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (33 mg, 0.78 mmol) y 30 % H_2O_2 (0.354 ml, 3.12 mmol,) y se agitó a 0 °C por 20 min. El exceso de H_2O_2 se detuvo agregando

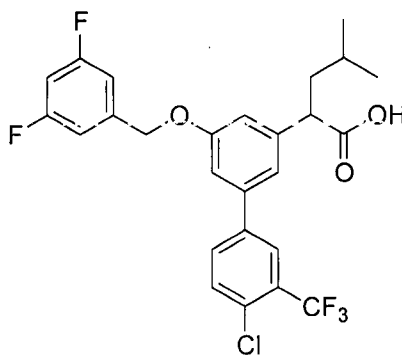
61
65

solución 1.5 M de Na_2SO_3 acuoso (2.08 ml, 3.12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 min. El solvente orgánico se removió *al vacío*. El líquido resultante se acidificó a pH 2 agregando solución 1 N de HCl acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se secó (MgSO_4). La mezcla se concentró *al vacío* para recibir una mezcla cruda que se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice ISCO para producir ácido (R)-2-[5-(4-flúoro-2-triflúorometil-benciloxi)-4'-triflúorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (310 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.92 (d, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 3.73 (t, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.98 (bs, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (m, 5H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) 529.46, encontrado 529.2.

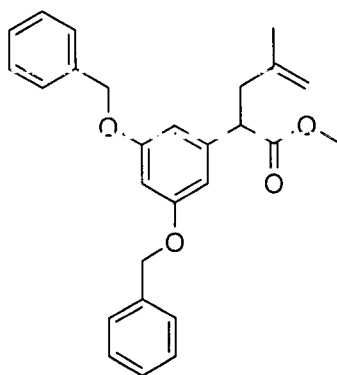
Ejemplo 4

Ácido 2-[4'-cloro-5-(3,5-diflúoro-2 -benciloxi)-3'-triflúorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3,5-Bis-benciloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico

62
66

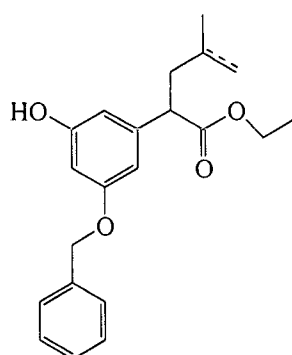


Se agregó gota a gota una solución 2M de LDA en THF-heptano-etilbenceno (21.5 ml, 43.0 mmol) durante 12 min a una solución agitada de éster metílico de ácido (3,5-*bis*-benciloxifenil)acético (preparado en el **Ejemplo 1**, paso (a)) (13.0 g, 35.9 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se mantuvo debajo de -70 °C por 50 minutos adicionales, luego se agregó 3-bromo-2-metilpropeno (4.0 ml, 39.7 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Después de 2 h la mezcla se concentró *al vacío*, diluido con NH₄Cl (100 ml) acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se enjuagó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), y concentró *al vacío* y purificó mediante cromatografía de columna instantánea (sílice, 0-10 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto base como un aceite amarillo (14.1 g, 94 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.25 (m, 10H), 6.58 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.02 (s, 4H), 4.74 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.38 (dd, 1H), 1.70 (s, 3H).

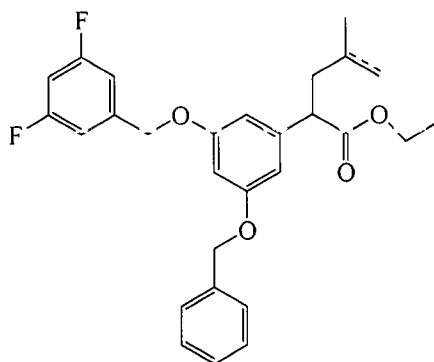
b) Éster etílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-4-metil-pentanoico

~~63~~
67



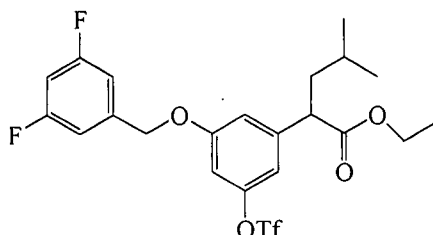
Una mezcla del intermedio 4a (20 g, 48 mmol), NaOH (2.3 g, 57 mmol) en EtOH (500 ml) se agregó a 0.5 g Pd-C 10 % sobre carbón activado bajo N₂, la mezcla se
 5 sometió a hidrogenación bajo 275.8 kPa (40 psi) por 30 min, en el cual se indicó el punto LC/MS indicó que la materia prima se consumió. El catalizador se filtró y el EtOH se evaporó. La cromatografía de columnas (0-40 % EtOAc/ Heptano) dió 11.8 g (rendimiento de 75 %) de un aceite incoloro, como una mezcla de ésteres de etilo y metilo y el éster de doble enlace no reducido. MH⁺ 341 (éster etílico con
 10 doble enlace no reducido); 343 (éster etílico con rama de isopropilo reducido), 327 (éster etílico con doble enlace no reducido).

c) Éster etílico del ácido 2-[3-benciloxi-5-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-4-metil-pentanoico



Una solución de éster etílico (mezclada con éster metílico) 4b (5 g, 15 mmol), K_2CO_3 (4.1 g, 30 mmol), y bromuro de 3,5 difluoro bencilo (2.9 ml, 22 mmol) en DMF (70 ml) se calentó a 80 °C durante una hora. El DMF se removi6 mediante vacío y el producto crudo se purific6 mediante cromatografía de columna (0-30 % EtOAc/ heptano) para dar 4.5 g de producto (rendimiento de 66 %). MH^+ 453.1 y otros iones moleculares (éster metílico y las oleofinas correspondientes).

d) Éster etílico del ácido 2-[3-(3,5-Difluoro-benciloxi)-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]-4-metil-pentanoico

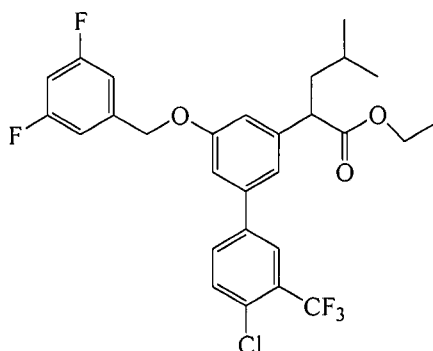


A una solución de intermedio 4c (4.5 g, 10 mmol) en MeOH (100 ml) se agreg6 0.45 g Pd-C 10 % en carb6n activado bajo N_2 ; la mezcla se sometió a

85
69'

hidrogenación bajo 137.9 kPa (20 psi) por dos horas. El catalizador se filtró y el MeOH se evaporó. La cromatografía de columna (0-50 % EtOAc/ Heptano) dió 3.0 g de fenol como aceite incoloro, que se disolvió en 50 ml de DCM y se enfrió a 0 °C. Se agregó piridina (2 ml, 40 mmol) y anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (2 ml, 12 mmol). La solución se agitó a 0 °C por una hora antes de verterla en una solución 1 N de HCl(20 ml), se extrajo con DCM (200 ml), y se enjuagó con NaHCO₃ / NaCl acuoso. La capa de DCM se secó sobre Mg₂SO₄ y se evaporó para dar 4.0 g de aceite amarillo. (78 % dos pasos). MH⁺ 511.2

10 **e) Éster etílico del ácido 2-[4'-cloro-5-(3,5-difluoro-benciloxi)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**



Una solución de ácido 3-CF₃-4-Cl-benzenborónico (3.6 g, 16 mmol), triflato 4d (4 g, 7.8 mmol), (PPh₃)₄Pd (0.5 g, 0.4 mmol), K₂CO₃ (2.2 g, 16 mmol), en tolueno/EtOH/H₂O (20/10/5 ml) se colocó en un tubo de reacción sellado y se calentó a 80 °C por una hora. Se añadió EtOAc (200 ml) y se enjuagó con salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre Mg₂SO₄ y se evaporó. La

~~66~~

70

cromatografía de columna (0-20 %/EtOAc/ Hexano) produjo 3.05 g de aceite incoloro (74 %). MH^+ 541.3

f) Ácido 2-[4'-cloro-5-(3,5-difluoro-2 -benciloxi)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-

5 4-metil-pentanoico

Una solución de intermedio 4e (3 g, 5.5 mmol), 1N NaOH (16 ml) en THF/MeOH (50/50 ml) se agitó a temperatura ambiente por un día. La solución se concentró y se agregó EtOAc (500 ml). Después de lavar con HCl 1N y salmuera, se secó la capa de EtOAc sobre Mg_2SO_4 y se evaporó. La cromatografía de columna (0-30 %
 10 /EtOAc/ Hexano) produjo 2.7 g de sólido blanco (71 %). Luego se disolvió el sólido en EtOAc (100 ml) y se agregó NaOH 1N (5.26 ml, 5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Luego se removi6 el solvente al vacío y el compuesto se obtuvo como su sal s6dica. MH^+ 513.2 (m6xima d6bil). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.94 (d, 6H, $J=6.51$ Hz), δ 1.5-1.67 (m, 2H), δ 1.9-2.0 (m, 1H), δ
 15 3.67 (t, 1H, $J=7.85$ Hz), δ 5.2 (s, 2H), δ 6.89 (m, 1H), δ 7.1 (m, 4H), δ 7.27 (s, 1H), δ 7.68 (d, 1H, $J=8.42$ Hz), δ 7.85 (m, 1H), δ 7.97 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Determinaci6n del efecto de los compuestos de acuerdo con la invenci6n en ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa -2 (Cox-1, Cox-2)

20 Se determin6 la inhibici6n de Cox-1 y Cox-2 usando el ensayo de cribado de inhibidores Colorimetric Cox provisto por Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, EE. UU. (Cat. n6m. 760111) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

67

71

El Ejemplo 1 de la invención muestra <50 % de inhibición a 100 µM.

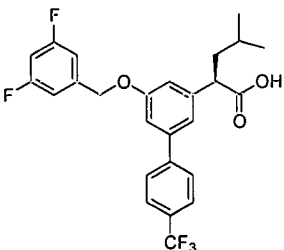
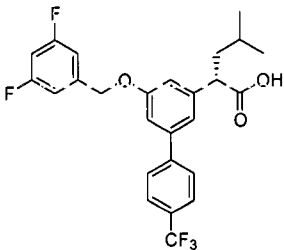
Selección de los compuestos de la invención para la actividad moduladora
γ-secretasa

5

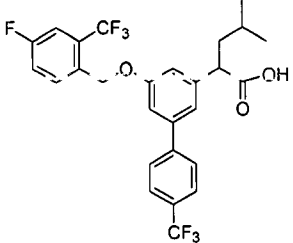
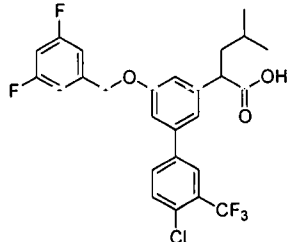
La selección se llevó a cabo utilizando células SKNBE2 que portan el tipo natural APP 695, que crecen en la mezcla de F12 DMEM/NUT (HAM) provista por Gibco (cat núm. 31330-38) que contiene 5 % de Suero/Fe suplementado con 1 % de aminoácidos no esenciales.

10 Las células crecieron próximas a la confluencia.

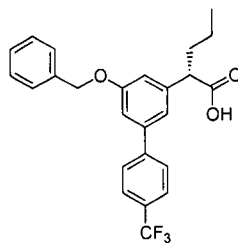
La selección se realizó utilizando el ensayo que se describe en Citron y otros (1997) Nature Medicine 3: 67.

Estructura			EC50 en ensayo de células WTAPP Aβ42 (uM)
	Compuesto 1		0.525
	Compuesto 2		1.123

68
72

	Compuesto 3		0.316
	Compuesto 4		0.19

En comparación,



5

cuyas características no cuentan con los valores R^1 y R^2 seleccionados, ni con el grupo sec-butilo, mostrados en IC_{50} de 2.5 μM en el ensayo de células WTAPP anteriormente mencionado.

Demostración de eficacia in vivo

- 10 Los agentes reductores de A β 42 de la invención se pueden utilizar para tratar la AD en mamíferos tales como humanos o alternatively demostrar la eficacia en un modelo animal validado tal como, pero no limitado a, el ratón, rata, o cobayo. El mamífero puede no ser diagnosticado con AD, o puede no tener una

69
73

predisposición genética para AD, aunque puede ser transgénico de tal manera que el mismo sobre-produzca y eventualmente deposite A β de una manera similar a la vista en humanos afectados con AD.

Los agentes reductores de A β 42 se pueden administrar en cualquier forma estándar utilizando cualquier método estándar. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes reductores de A β 42 pueden estar en la forma de líquido, tabletas o cápsulas que se tomen oralmente o mediante inyección. Los agentes reductores de A β 42 pueden ser administrados en cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre, plasma sanguíneo, suero, fluido cerebroespinal (CSF), o cerebro.

Para determinar si una administración precisa de un agente reductor de A β 42 podría reducir niveles de A β 42 in vivo, se pueden utilizar roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Alternativamente, se pueden usar ratones Tg2576 de dos a tres meses de edad que expresen el APP695 que contiene la variante "Swedish" o un modelo de ratón transgénico desarrollado por el Dr. Fred Van Leuven (K. U. Leuven, Bélgica) y colaboradores, con la expresión de neuronas específicas de un mutante clínico de la proteína precursora amiloide humana [V717I] (Moechars y otros, 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Los ratones transgénicos jóvenes tienen altos niveles de A β en el cerebro aunque no tienen deposición A β detectable. A una edad de aproximadamente 6-8 meses de edad, los ratones transgénicos exhiben acumulación progresiva, espontánea, del β -amiloide (A β) en el cerebro, que eventualmente da como resultado placas amiloides dentro del subículo, hipocampo y corteza cerebral.

Los animales tratados con el agente reductor de A β 42 se examinarán y compararán con aquéllos sin tratar o tratados con vehículo y niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total se podrá cuantificar mediante técnicas estándar, por ejemplo, utilizando ELISA. Los períodos de tratamiento pueden variar de horas a
5 días y se ajustarán en base a los resultados de la reducción de A β 42 una vez que se establece un transcurso de tiempo de aparición del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A β 42 in vivo aunque solamente es una de muchas variaciones que podrían utilizarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los compuestos de reducción de A β 42
10 como ácidos libres o sales sódicas se formulan en 5 % de solutol en agua o 20 % de hidroxipropilo β ciclodextrina. Los agentes reductores de A β 42 pueden administrarse como una sola dosis oral o mediante cualquier vía de administración aceptable, por ejemplo, de tres a cuatro horas antes del sacrificio, determinada empíricamente, y análisis o alternatively podrían darse durante
15 un transcurso de días y a los animales sacrificados tres a cuatro horas después que se les da la dosis final.

Los ratones se anestesian con una mezcla de Ketalar (Ketamin), Rompun (Xylazin 2 %) y Atropin (2:1:1) y se drena de manera trans-cardial con suero fisiológico a 4 °C. Se recolecta sangre en el sacrificio. La recolección de sangre se realiza a
20 través de una punción en el corazón durante la anestesia en tubos de recolección tratados con EDTA. La sangre se centrifuga a 4000 g durante 5 minutos a 4 °C y el plasma se recupera y rápidamente congela para análisis posterior. El cerebro se remueve del cráneo y el cerebelo y el proencéfalo se separan con una incisión

71
75

en el plano coronal/frontal. El cerebelo se remueve y retiene para análisis cuantitativo de los niveles del compuesto de prueba. El proencéfalo se divide uniformemente en el hemisferio izquierdo y derecho utilizando una incisión sagital de la línea del medio.

- 5 Ambos hemisferios se sumergen inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacena a -70°C hasta la homogeneización para los ensayos bioquímicos.

Los cerebros de los ratones se suspenden nuevamente en 10 volúmenes de 0.4 % DEA (dietilamina) /50 mM NaCl pH 10 (para animales no transgénicos) o 0.1 % CHAPS en TBS (para animales transgénicos) con Inhibidores de
10 Proteinasa (Roche-11948699) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0.158 g de cerebro, adicionar 1.58 ml de 0.4 % DEA. Las muestras se sonicaron durante 30 segundos en hielo a 30 % de alimentación de salida. Los homogenados se centrifugan a $355,000 \times g$ durante 30 min. Los sobrenadantes a alta velocidad resultantes luego se transfieren a tubos limpios para purificación posterior o
15 análisis inmediato.

Los sobrenadantes obtenidos se purifican con columnas de fase reversa Water Oasis HLB (Waters Corp., Milford, MA) para eliminar material inmunorreactivo no especificado de los lisados cerebrales antes de la detección $A\beta$ posterior. Utilizando un colector al vacío, todas las soluciones se pasaron a través de las
20 columnas a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto, de tal manera que la presión de vacío se ajusta por consiguiente a través del proceso. La columnas se acondicionaron previamente con 1 ml de 100 % MeOH, antes de equilibrar con 1 ml de H_2O . Los lisados cerebrales no neutralizados se cargaron

en las columnas. Las muestras cargadas luego se lavan dos veces con el primer lavado realizado con 1 ml de 5 % MeOH, y el segundo lavado con 1 ml de 30 % MeOH. Finalmente, el A β se eluye a partir de las columnas y en tubos de vidrio de 100 x30 mm, con una solución de 90 % MeOH con 2 % NH₄OH. Luego, el eluato se transfiere a tubos de 1.5 ml y concentra en un concentrador speedvac a temperatura alta durante 2 horas aproximadamente. El A β concentrado luego se suspende nuevamente en Medio libre de suero para propósitos generales UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walkersville, MD) más inhibidores de proteasa adicionados de acuerdo a la recomendación del fabricante.

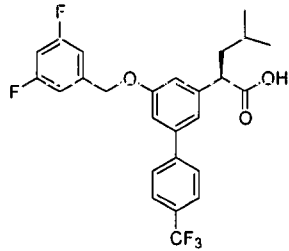
Para cuantificar la cantidad de A β 42 en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales se utilizan equipos de Prueba de Inmunoabsorción Enzimática (ELISA) comercialmente disponibles (Innotest® β -Amyloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Ghent, Bélgica. El ELISA A β 42 se realiza prácticamente de acuerdo al protocolo del fabricante. En resumen, el estándar (una dilución de A β 1-42 sintético) y las muestras se preparan en una placa de polipropileno de 96 pozos suministrada con el equipo (Nunc-Immuno MaxiSorp, A/S Nunc, Dinamarca). Las diluciones estándar con las concentraciones finales de 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3 y 15.6 pg/ml y las muestras se preparan en el diluyente muestra, provisto con el equipo ELISA, hasta un volumen final de 60 μ l. Las muestras, estándares y blancos (50 μ l) se agregan a la placa de poliestirol revestida con anti-A β 42 (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno). La placa se deja incubar toda la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Siguiendo esta incubación y pasos de lavado posteriores un conjugado

selectivo de anticuerpos-anti-A β (anticuerpo de detección biotinilado, por ejemplo, biotinilado 4G8 (Covance Research Products, Dedham, MA) se adiciona e incuba durante un mínimo de 1 hora para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Después de la incubación y pasos de lavado apropiados, se
5 agrega un Conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa, seguido 30 minutos después por una adición de mezcla de TMB/peróxido, que da como resultado la conversión del sustrato en un producto de color. Esta reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico (1M) y y la intensidad del color se mide por medio de fotometría con un lector ELISA con un filtro de 450 nm. La cuantificación del contenido A β de
10 las muestras se obtiene comparando la absorbancia con una curva estándar hecha con A β 1-42 sintético. Alternativamente, la detección puede lograrse utilizando el sustrato peroxidasa QuantBlu y reactivos de detección de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL).

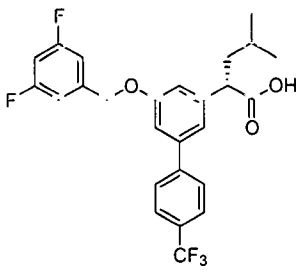
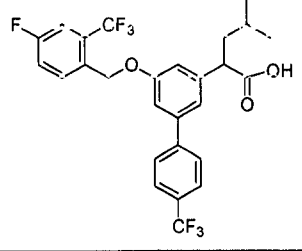
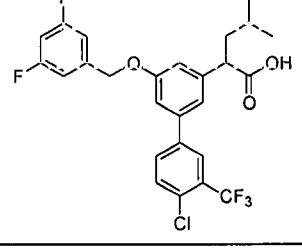
En tal modelo podría ser ventajosa una reducción del A β 42 de al menos 20 % en
15 comparación con los animales no tratados.

Datos In Vivo

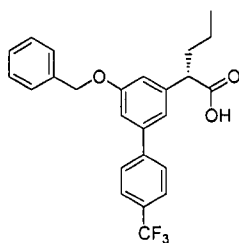
Dosis oral 0 mg/kg en un punto de tiempo de 4 hr

Estructura			Inhibición a30 mpk (4h) de la eficacia de A β 42 de ratón in vivo	Concentración cerebro /plasma a 30 mpk por (4hr)
	Compuesto 1		50 %	6.9 $\pm$ 2.3 uM/ 45 $\pm$ 12.2 uM

74
78

	Compuesto 2		45 %	11.1 ± 2.9 uM/ 43.3 ± 8.9 uM
	Compuesto 3		25 %	5.1 ± 1.1 uM/ 18.4 ± 2.8 uM
	Compuesto 4		42 %	6.5 ± 1.5 uM/ 24.5 ± 6.3 uM

En comparación,



5

la dosificación requerida de 100 mg/kg BID para reducir los niveles plasmáticos de A β 42 en el ratón en 40 %.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de

75

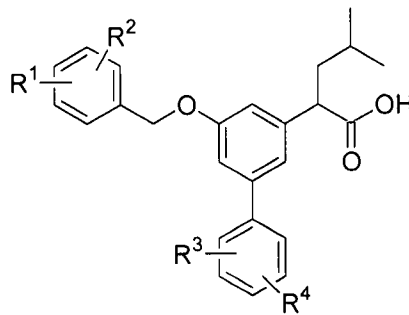
79

la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

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

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I:



(Fórmula I)

caracterizado porque:

R¹ es F, Cl, o CF₃;

10 R² es F, Cl, o CF₃;

R³ es F, Cl, o CF₃

R⁴ es H, F, Cl, o CF₃;

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

- 15 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

R¹ es F;

R³ es CF₃;

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

20

~~77~~
81

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste de:

ácido (R) 2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenilo-3-il]-4-metil-pentanoico

5 ácido (S) -2-[5-(3,5-difluoro-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

ácido 2-[5-(4-flúoro-2-trifluorometil-benciloxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

10 ácido 2-[4'-cloro-5-(3,5-difluoro -benciloxi)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

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

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usarse como un medicamento.

15

5. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para la modulación de γ -secretasa.

20 6. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42.

78
82

7. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con cualquier portador inerte.
9. Un método para preparar un medicamento; el método comprende los
- 10 pasos de:
- a) preparar un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
- b) formular un medicamento que contenga el compuesto.
- 15 10. Un método para tratar un mamífero para la modulación de γ -secretasa; el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
11. Un método para el tratamiento en un mamífero de una enfermedad
- 20 asociada con un nivel elevado de producción de A β 42; el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

79
83

12. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero; el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 5 13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 como una base sustancialmente pura.
14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en forma aislada.

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
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	PRD2882WOPCT
I	Title of Invention	BIPHENYL CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF
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	pherridg@its.jnj.com

81
85

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT 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 P.
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.	

82
86

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	17 October 2007 (17.10.2007)	
VI-1-2	Number	60/980,587	
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	-	

83
87

PCT REQUEST

Paper Copy (NOT for submission)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	52	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	60	
Accompanying Items		paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	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

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
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	
------	--	--

84
88

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet			
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.029.204 MT/FOP 20080701/0.20.5.12		
0-9	Applicant's or agent's file reference	PRD2882WOPCT		
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	300	
12-2-1	Search fee S	⇒	2665	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets) i1	1338		
12-4	Remaining sheets	30		
12-5	Additional amount (X)	15		
12-6	Total additional amount i2	450		
12-7	i1 + i2 = i	1788		
12-12	EASY Filing reduction R	-101		
12-13	Total International filing fee (i-P)	⇒	1687	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (X)	0		
12-16	Total priority document fee: P	⇒		
12-17	Fee for restoration of priority rights RP			
	Number of requests for restoration of priority rights	0		
	Total amount of fees for restoration of priority rights			
12-19	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P+RP)	⇒	4652	

85
89

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Paper Copy (NOT for submission)
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

12-21	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-22	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-22-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-22-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-22-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-23	Deposit account No.	100750
12-24	Date	26 September 2008 (26.09.2008)
12-25	Name and signature	/Peter Herridge, Reg. No. 42,658/

86
90

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/051948 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 59/68 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/077779

(22) International Filing Date:
26 September 2008 (26.09.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/930,537 17 October 2007 (17.10.2007) US

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

(72) Inventor; and

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

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

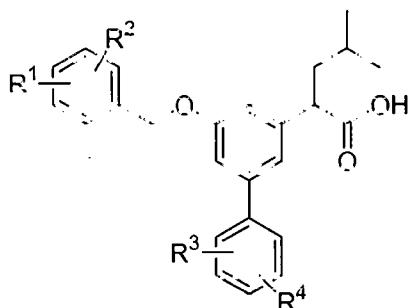
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AQ, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, 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, MP, NE, NI, 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: BIPHENYL CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds having the general Formula (I) with the definitions of R₁, R₂, R₃, and R₄ given below, and/or a salt or ester thereof. Furthermore the invention relates to the use of said compounds for the treatment of Alzheimer's disease and their use for the modulation of g-secretase activity.

WO 2009/051948 A1

87
91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/077779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C59/68 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

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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 650 183 A (CELLZONE AG [DE]) 26 April 2006 (2006-04-26) claims 1,6-8	1-14
A	WO 2006/045554 A (CELLZONE AG [DE]; WILSON FRANCIS [GB]; REID ALISON [GB]; READER VALERI) 4 May 2006 (2006-05-04) claims 1,8-10	1-14

☐ 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.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2009

Date of mailing of the international search report

03/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5016 Patentlaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040
Fax (+31-70) 340-2916

Authorized officer

Cooper, Simon

88

92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/077779

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1650183	A	26-04-2006	NONE	
WO 2006045554	A	04-05-2006	AU 2005298380 A1	04-05-2006
			BR PI0517467 A	07-10-2008
			CA 2584664 A1	04-05-2006
			JP 2008517028 T	22-05-2008
			KR 20070085276 A	27-08-2007
			NI 200700107 A	05-02-2008

89

93

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 PRD2982WOPCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2008/077779	International filing date (day/month/year) 26 September 2008 (26.09.2008)	Priority date (day/month/year) 17 October 2007 (17.10.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/227			
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 5 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: <table border="0"> <tr> <td>☒ Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table> 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).	☒ 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
☒ 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															

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 368 82 70	Date of issuance of this report 20 April 2010 (20.04.2010)
	Authorized officer Nora Lindner e-mail: p111.pct@wipo.int

90
94

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/US2008/077779

International filing date (day/month/year)
26.09.2008

Priority date (day/month/year)
17.10.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C59/68 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
D-80293 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399-4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cooper, Simon

Telephone No. +49 89 2399-8323



95

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/077779

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/US2008/077779

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2008/077779

D1: EP-A-1 650 183 (CELLZOME AG [DE]) 26 April 2006 (2006-04-26)
D2: WO 2006/045554 A (CELLZOME AG [DE]; WILSON FRANCIS [GB]; REID ALISON [GB]; READER VALERI) 4 May 2006 (2006-05-04)

Section V.

- 1). The present claim 1 is regarded as a novel selection from claim 1 of both D1 and D2 at least because it has selected the single value of R1 as hydrogen from the list of definitions for R1 and isobutyl as the single value from the list of definitions of R2. Such a selection of single values from more than one list of considerable length is not regarded as having been disclosed in D1 or D2. The subject-matter of the present claims is therefore novel.
- 2). The problem on which the present application is based is to provide compounds capable of modulating γ -secretase activity. Such compounds are of interest in treating Alzheimer's disease. More particularly in view of D1 and D2, the problem on which the present application is based is to be seen in the provision of compounds having a stronger modulating action on the activity of γ -secretase. The solution proposed to this problem is to select R1 of the compounds of D1 and D2 to be hydrogen and R2 to be isobutyl whilst obliging at least two of a selection of the possible substituents for the benzyloxy (in D1) or A-X as benzyl (in D2) residues to be present. The closest single compound which could be found in D1 and D2 is that of example 10 of D2 as it has the longest alkyl substituent alpha to the carboxy group. A number of compounds of the present application are shown to have a stronger modulatory activity on γ -secretase than the compound of example 10 of D2 (see pp.46 and 47). In particular the comparison with compound 2 of the present invention suggests that the improvement is due to the presently selected substitution pattern. This information is not seen as being derivable from D1 and D2 so that the present claims are regarded as being based on an inventive step.
- 3). The patentability of claim 12 can depend on the formulation. 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

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUEMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 14 October 2008 (14.10.2008)	
Applicant's or agent's file reference PRD2882WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/077779	International filing date (day/month/year) 26 September 2008 (26.09.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 October 2007 (17.10.2007)
Applicant JANSEN PHARMADEUTICA, 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).

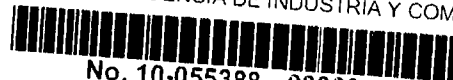
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant 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
17 October 2007 (17.10.2007)	60/980,537	US	08 October 2008 (08.10.2008)

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

75
99



No. 10-055388-00000-0000

Fecha: 2010-05-10 15:18:13

Tra. 11 PATENTE IYII

Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NULVASOR

Eve: 378 FASE NACIONAL

Folios: 99

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

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.

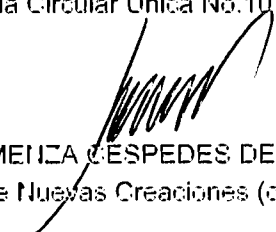
REFERENCIA	Radicación No.	10 055388
	Solicitud internacional	PCT/US2008/077779
	Fecha inicio fase nacional	17/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>NO 06647</u>

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. 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 I 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.

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 MAYO 2010
adpa11